

AUS DER PATHOLOGISCH-ANATOMISCHEN ANSTALT
DER UNIVERSITÄT BASEL

Direktor: Prof. Dr. A. WERTHEMANN

Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. S. SCHEIDEGGER

Generalisierte Hyperostose und zerebelläre Hemmungsmißbildung

(Beitrag zur Frage der osteo-neuralen Dysgenesien)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät

der

UNIVERSITÄT BASEL

vorgelegt von

Felix Dietrich

von Gampelen (Bern)

ZÜRICH 1957

ART. INSTITUT ORELL FÜSSLI AG, ZÜRICH

AUS DER PATHOLOGISCH-ANATOMISCHEN ANSTALT
DER UNIVERSITÄT BASEL
Direktor: Prof. Dr. A. WERTHEMANN
Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. S. SCHEIDEGGER

Generalisierte Hyperostose und zerebelläre Hemmungsmißbildung

(Beitrag zur Frage der osteo-neuralen Dysgenesien)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der

UNIVERSITÄT BASEL

vorgelegt von

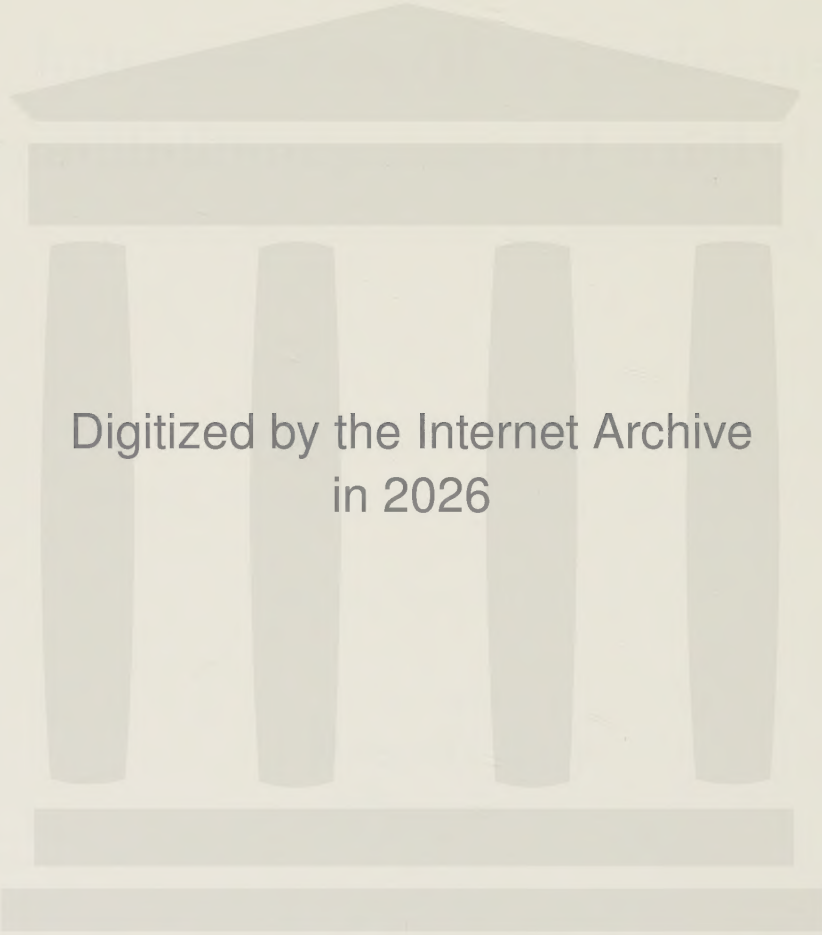
Felix Dietrich

von Gampelen (Bern)



ZÜRICH 1957

ART. INSTITUT ORELL FÜSSLI AG, ZÜRICH



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Von der medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt
auf Antrag von Professor Dr. *S. Scheidegger*

Tag der Promotion: 23. Dezember 1954

Erscheint im
SCHWEIZER ARCHIV FÜR NEUROLOGIE UND PSYCHIATRIE
Band 79, 1957

Generalisierte Hyperostose und zerebelläre Hemmungsmißbildung

(Beitrag zur Frage der osteo-neuralen Dysgenesien)

Von FELIX DIETRICH

Es soll hier über einen Fall von schwerer Hemmungsmißbildung des Zentralnervensystems, verbunden mit diffuser, generalisierter Hyperostose, berichtet werden. *Koszewski* und *Martin* haben an anderer Stelle ausführlich eine entsprechende Beobachtung aus der gleichen Familie S. beschrieben. Die Wiedergabe und Diskussion der folgenden Befunde scheinen deshalb besonders berechtigt, weil damit der in der Literatur erst einmal beschriebenen Kombination neuraler und ossärer Dysgenesie ein weiterer Fall hinzugefügt wird, wobei die Frage diskutiert werden muß, ob und wie ein Zusammenhang bestehen könnte in diesem dysgenetischen Geschehen, das zwei ganz verschiedene Systeme betrifft.

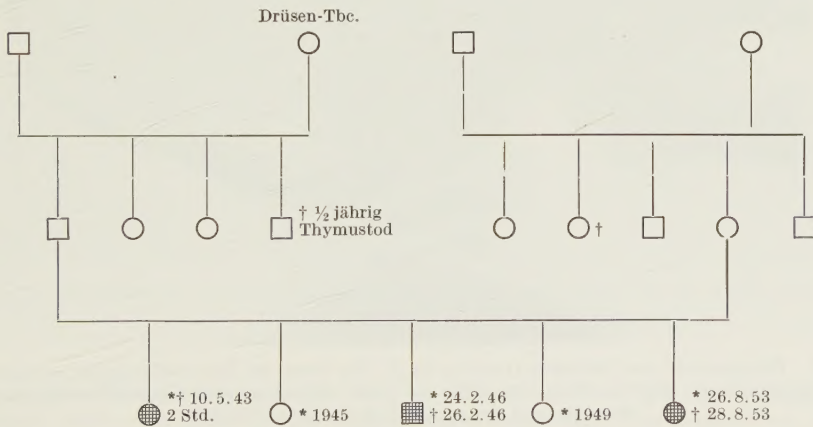


Abb. 1

Eigene Beobachtung (Krankengeschichte Kinderspital Basel; Direktor: Prof. Dr. *E. Freudenberg*). In der Familie keine Konsanguinität, keine Mißbildungen und keine Geisteskrankheiten vorhanden. Es handelt sich um das fünfte Kind von angeblich gesunden Eltern. Wie aus Abbildung 1 hervorgeht, sind die Kinder 2 und 4 am Leben, die beiden andern, 1 und 3, sind an den gleichen Mißbildungen gestorben. Hervorzuheben ist, daß die Mutter an einer Otosklerose leidet und im dritten Monat der letzten

Schwangerschaft operiert worden sei. Das Gehör soll sich in der Folge wesentlich gebessert haben. Die Schwangerschaft zeichnete sich durch abnorm starke und schmerzhaftes, zum Teil krampfartige Kindsbewegungen aus, die die Patientin deutlich von denjenigen der Kinder 2 und 4 unterscheiden konnte. Nach ihrer Erfahrung wußte sie schon zum voraus, daß wieder ein mißgebildetes, nicht lebensfähiges Kind geboren würde.

Die Geburt verlief normal. Das Kind wies sofort nachher eine krampfartige Stellung der Glieder auf und war stark zyanotisch (Länge 54 cm, Gewicht 3910 g). Nach der Verlegung ins Kinderspital konnte folgender Status aufgenommen werden: Bei jeder Berührung zuckt das Kind heftig zusammen; der Muskeltonus ist hochgradig vermehrt; die Arme und Finger werden in rigider Flexionsstellung gehalten, ebenso die Beine. Der noch konfigurierte Kopf wird nach hinten gestreckt. Die Atmung ist



Abb. 2. Röntgenbild des Schädels (zweiter Tag). Die Basis ist fast vollkommen strukturlos, die Proc. clin. post. sind verdickt, die Sella ist nicht eingeeengt und normal konfiguriert. Os frontale und okzipitale sind stark kalzifiziert

krampfartig und inspiratorisch stridorös. Am Stamm finden sich überall kleine Petechien. Herz und Lunge sind ohne krankhaften Befund. Kein Struma. Das Abdomen ist weich, und Leber und Milz sind nicht vergrößert. Der Nabelschnurrest ist sauber, das Genitale ohne Besonderheit. Beidseits sind stark ausgebildete Klumpfüße vorhanden. Es besteht eine gewaltige Hyperreflexie. Die Patellarsehnenreflexe sind überall am Bein auslösbar, der Achillessehnenreflex ist beidseits stark positiv. Kein Babinski. Die Kathodenöffnungszuckung ist etwa 4 MA, die Kathodenschließungszuckung etwa 3,5 MA.

Im weitem Verlauf nehmen die Krampfstände an Dauer und Intensität zu. Das Kind hat nach leichtem Beklopfen der Beine jeweils einen heftigen Krampfstand mit Schaum vor dem Munde. Röntgenologisch werden abnorm dichte Knochenstrukturen, besonders am Schädel, festgestellt. Versuche einer Blutentnahme zur Bestimmung des Serum-Kalziums scheitern. Blutbild: Hb 130%, 20,8 g, Erythrozyten 5,12 Mill., Leukozyten 27 900, davon stabkernige neutrophile 25%, segmentkernige 50%, eosinophile 2%, basophile 0,5%, Monozyten 8%, Lymphozyten 14,5%. Die Neutrophilen sind einzeln übersegmentiert. Mäßig starke Anisozytose. – EKG: Sinusrhythmus, Rechtstyp. – Subokzipitalpunktion: klarer Liquor, 5/3 Zellen, Gesamteiweiß 50 mg-%, Tryptophan negativ, Zucker 68 mg-%. Therapie: Kalzium, Kalzibronat, Luminaletten.

Am zweiten Lebenstag treten überall über den Lungen RG auf. Exitus am dritten Tage mit der klinischen Diagnose: Mikrozephalie, Kleinhirnaplasie, Albers-Schönberg-sche Marmorknochenkrankheit (zerebrale Dysplasie mit Krämpfen).

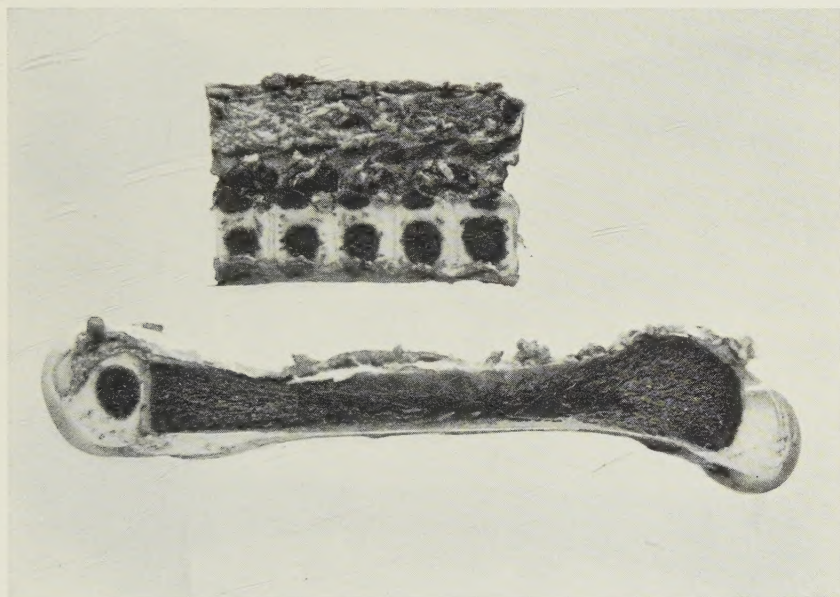


Abb. 3. Längsschnitte durch Wirbelsäule und Femur. Man beachte die Verdichtung der Spongiosa

Aus dem Sektionsprotokoll (Nr. 961/53, Obduktion Prof. Dr. S. Scheidegger): Äußerlich lassen sich keine großen Missbildungen feststellen. Der Schädel ist etwas klein, und beim Abtasten fühlt er sich auffallend hart an. Die Fontanellen sind eng, die Knochen kaum beweglich. Die Leber steht etwas unterhalb des Rippenbogens, die Milz überragt diesen nicht. Die Rippenknorpel sind sehr weich, die Knochen hart. Es sind nirgends Bruchtaschen nachzuweisen.

Das Herz ist weit, vor allem die rechte Seite, welche viel flüssiges Blut enthält. Die Klappen sind zart. Der Duktus Botalli ist offen, ebenso das Foramen ovale. In der Mitrals sind feine, vereinzelte Blutungen nachzuweisen. Das Myokard ist etwas gelbbraunlich und wenig durchblutet. Die Schilddrüse ist kragenförmig, mittelgroß, sehr stark bluthaltig, von dunkelrötlicher Farbe, ohne Kolloidglanz. Die Milz ist fest, mittel-

groß, dunkelrotgrau. Trabekel und Follikel sind unterscheidbar. Die mittelgroße Leber erscheint bräunlich-gelblich. Der Lappchenbau ist zart und regelmäßig. In den Lebergefäßen ist viel flüssiges Blut vorhanden. Die Nebennieren sind beide in ein gering entwickeltes, ödematöses Fettpolster eingelagert und zeigen deutlich gelbe Farbe, eine schmale Pigmentzone und ein schmales Marklager. Die Nieren weisen Renculibildung auf. Der Uterus ist langgestreckt, die Tuben schlank, die Ovarien klein. Ihre Oberfläche ist glatt. Im Cardiamagen sind überall feine Blutungen vorhanden, ebenso im Bereich des Magenausganges und im ganzen Duodenum.

Die Wirbelsäule ist symmetrisch ausgebildet. Die Wirbelkörper sind gleichmäßig entwickelt, die Bandscheiben schmal.

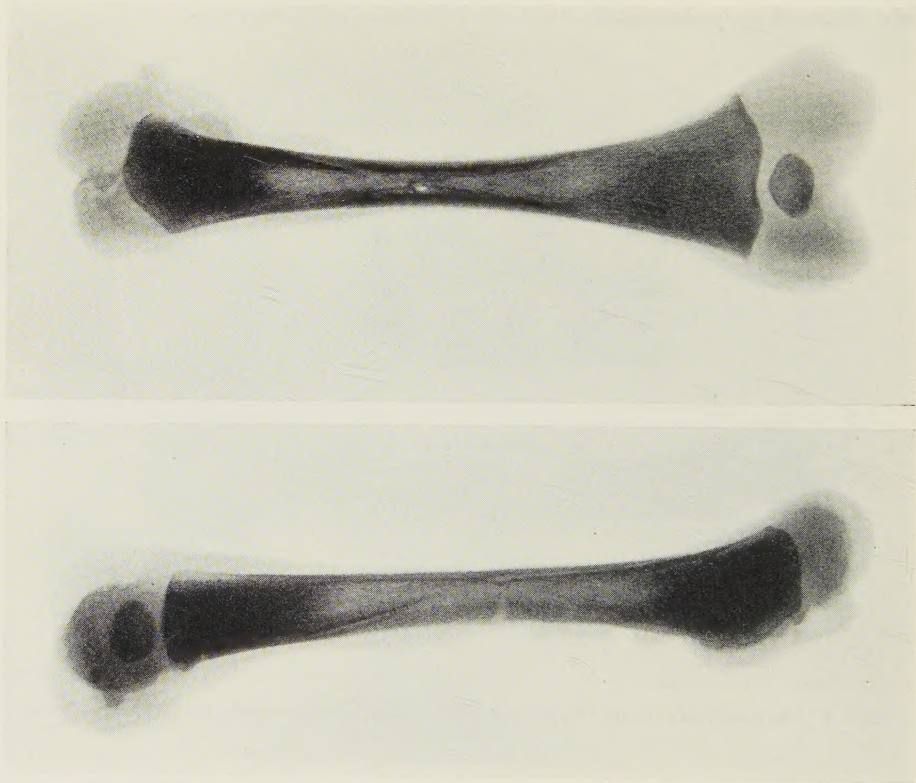


Abb. 4. Röntgenbilder des Femur. Starke Hyperostose auch im distalen Epiphysenkern

Der Schädel ist so hart, daß die Knochen gesägt werden müssen. Die Verhärtung betrifft Konvexität und Basis. Die Tabula interna, vor allem im Bereich der Stirn- und Hinterhauptsknochen, ist unregelmäßig höckrig. An der Knocheninnenseite sind feine unregelmäßige Verdichtungen und Wucherungen vorhanden.

Die Hypophyse ist klein, eingefallen und blutreich.

Mikroskopische Beschreibung der Organe: Leber ist stark gestaut, das Gewebe hie und da etwas dissoziiert, und einzelne Zellen färben sich nicht mehr gut an. Stellenweise enthalten die Leberzellen vakuoläre Aussparungen. In den Glissonschen Schei-

den finden sich Ansammlungen von fötalen Blutbildungsherden. Die Milz ist stark gestaut. Das Myokard ist zart ausgebildet und zeigt keinerlei Zeichen von Degeneration. Im Perikard finden sich Rundzellenanhäufungen. Die kleinen und mittleren Gefäße sind strotzend mit Blut gefüllt. Im Uterus ist die Schleimhaut gut ausgebildet, mit zum Teil leicht erweiterten Drüenschläuchen. Die Muskelfasern sind kräftig, mit reichlich Bindegewebe dazwischen. Der Thymus zeigt besonders in den Randabschnitten starke Hyperämie. Im Mark sind Hassalsche Körperchen selten. Hypophyse: Im Vorderlappen finden sich überall Erythrozytenansammlungen. An gewissen Stellen hat es reichlich eosinophile Zellen, während anderswo diese fast fehlen oder doch selte-

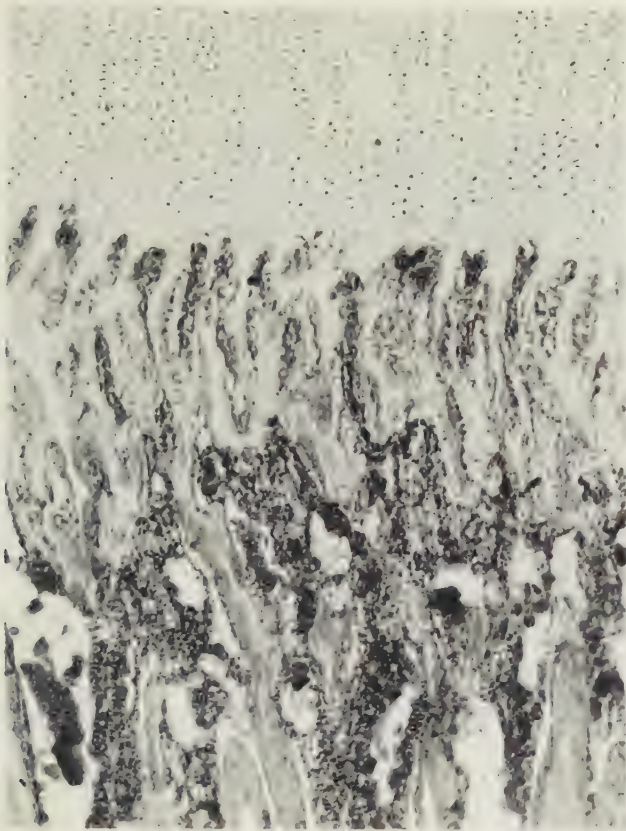


Abb. 5. Epiphysenlinie Femur: Unregelmäßige, kugelige primäre Spongiosa (70 ×)

ner zu sehen sind. Basophile Zellen sind zahlreich. Die Nebennieren sind stark hyperämisch und lassen Rinde und Mark gut erkennen. Die Rinde verhält sich in ihrer Ausdehnung zum Mark wie 1:1,5. Die Zona fasciculata ist im Vergleich zur Zona glomerulosa und reticularis eher schmal. Es liegen kleine Rindenadenome vor. Das Ovar zeigt massenhaft gut ausgebildete Primordialfollikel. Die Gefäße im Suspensorium Ovarii sind strotzend mit Blut gefüllt. Die Tube hat gut ausgebildete Schleimhaut mit normalem Epithel. Die Haut zeigt dünne Epidermis mit kaum unterscheidbarer Schichtung. Es fällt stellenweise eine starke Verhornung auf, so daß die Hornlamellen

oft einen breiteren Raum einnehmen, als die ganze Epidermis mißt. Corium und subkutanen Fettgewebe sind von normalem Aussehen. Die Lunge ist im allgemeinen sehr stark bluthaltig. Die größeren und kleineren Luftwege sind frei von Inhalt. In der Umgebung vieler Bronchioli finden sich Herde, wo das Lungengewebe nicht mehr sichtbar ist. Hier hat es Ansammlungen von Entzündungszellen. In den entzündungsfreien Gebieten sind die Alveolen gut dargestellt und haben zum Teil verdickte Wände. Die interstitiellen Strukturen erscheinen allgemein dichter und zellreicher. Die Niere ist stark blutreich. Die Schilddrüse zeigt ein sehr uneinheitliches Bild. Überall finden sich große, auch etwa kolloidhaltige Follikel, nebst kleinen, kolloidfreien. Das Follikel-epithel zeigt starke Proliferationstendenz.

Knochen (mikroskopisch). Femur: Die Schichten des Säulenknorpels und der geblähten Knorpelzellen sind leicht unregelmäßig und auch etwas dünner als normal. Reichlich großzellige Chondroblasten und Kapillaren scheinen den Knorpel gut auf-

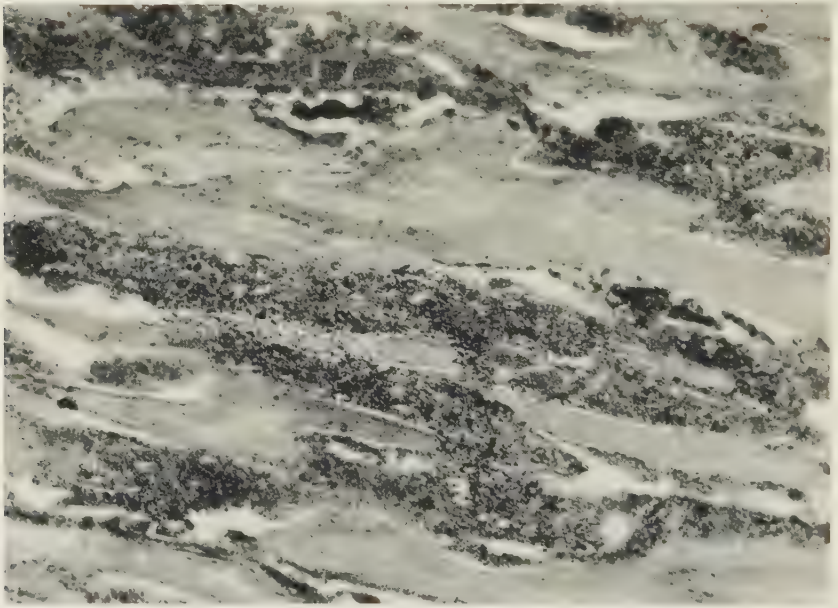


Abb. 6. Primäre Spongiosa (Femur). Unregelmäßige Knochenstrukturen mit eingeschlossenen Resten verkalkter Knorpelgrundsubstanz. Flache Osteoblasten (70 ×)

zulösen. Die Epiphysenlinie ist schmal, leicht wellig verlaufend. Die Verkalkung der Knorpelgrundsubstanz setzt nicht plötzlich ein, sondern allmählich, und die Menge der Knorpelgrundsubstanz überschreitet hier ein normales Maß nicht (Abb. 5).

Die primären Spongiosabälkchen sind vorerst normal groß und zeigen nebst kugelförmigen, unstrukturierten Resten von verkalkter Knorpelgrundsubstanz deutliche osteoide Säume. An einzelnen Bälkchen sind die Osteoblasten sehr spärlich und nur als flache, spindelige Formen vorhanden. Äußerst selten findet man einen Osteoblasten von kubischer Form. Diaphysenwärts werden die Spongiosabälkchen immer plumper, wobei die unstrukturierten, leicht basophil gefärbten Reste verkalkter Knorpelgrundsubstanz als kugelige Einschlüsse immer noch vorhanden sind (Abb. 6).

Die Knochenstrukturen sind vorwiegend unregelmäßig und kugelig, hier und da sieht man auch lamellären Knochen. Die Osteozyten sind von wechselnder Form und Größe und sind sehr unregelmäßig gelagert. In den Balkchen gegen die Diaphyse fehlen stellenweise die Osteoblasten ganz. Die lakunare Resorption und Osteoklasten fehlen größtenteils und sind nur ganz selten zu sehen. Der periostal ausgebildete Knochen ist nahe der Epiphyse normal dick und strukturiert. Gegen die Schaftmitte zu geht die stark verdickte Kompakta kontinuierlich in die Schicht des enchondral gebildeten Knochens über. Die Markräume sind epiphysennah gut ausgebildet und zellhaltig. In den Diaphysen sind sie durch die plumpen Knochenstrukturen eingeengt. Auch hier findet sich kein fibrosiertes Mark. Soweit sich das Mark in diesen Schnitten beurteilen läßt, finden sich alle Elemente der Blutbildung in normalem Verhältnis vor. Auch Knochenmarks-Riesenzellen sind vorhanden. In der Diaphyse kann man an einigen Stellen eine Umwandlung von Knochenmark in langliche, spindelige Zellen beobachten, die dann allmählich, immer mehr zusammengedrängt, in Knochensubstanz übergehen (Abb. 7). Auffallend ist die große Zahl der Knochenarterien und ihre Blutfülle.

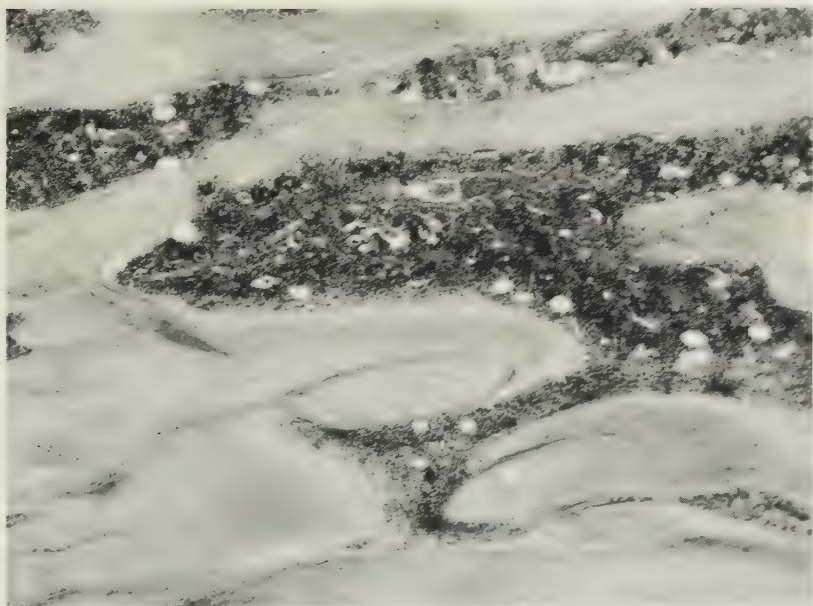


Abb. 7. Femurdiaphyse (70 $\times$): Plumpe, unregelmäßige Knochenbalkchen. Zellmark mit Übergang in spindelige Zellen, die, immer mehr zusammengedrängt, schließlich in Knochensubstanz übergehen

Wirbelkörper: Die Knorpelzellen sind im Gebiet der Säulen und des gebogenen Knorpels sehr unregelmäßig. Überall bleiben nach dem unvollständigen Abbau plumpe Säulen von Knorpelgrundsubstanz stehen, wobei hier stellenweise schon Verkalkung nachzuweisen ist. Die Knorpelknochengrenze ist sehr unregelmäßig. Kapillaren und auch verkalkte Knorpelgrundsubstanz sind hier reichlich vorhanden. Die primäre Spongiosa besteht aus plumpen, kugligen und warzigen Vorragungen und Gebilden, die gegen die unregelmäßigen Hohlräume im Innern der Balkchen scharf abgegrenzt sind (Abb. 8).



Abb. 8. Wirbelkörper ($100\times$): Primäre Spongiosa, besteht aus kugeligen, warzigen Gebilden, nebst Resten von Knorpelgrundsubstanz

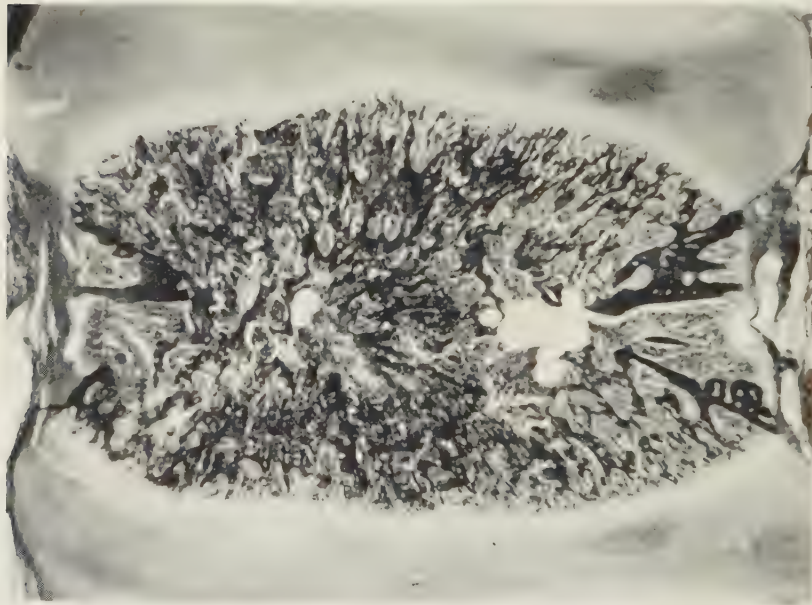


Abb. 9. Wirbelkörper ($11\times$). Die Knochenbälkchen sind radiär angeordnet, und von ventral und dorsal springen dreieckförmige Knochenkeile in das Innere des Wirbels vor (plexiformer Belegknochen nach Dijkstra)

Gegen die Markräume zu finden sich gelegentlich Osteoblasten von flacher, spindelförmiger, hie und da auch von kubischer Form. Gegen das Zentrum des Wirbelkörpers hin werden die Bälkchen plumper, wobei vor allem die kugeligen und die unregelmäßigen Strukturen das Bild beherrschen. Osteoblasten können hier nur selten gesehen werden, meist sind sie flach. Osteoklasten und lakunäre Resorption fehlen. Die Knochenbälkchen sind radiär angeordnet, und von ventral und dorsal springen dreieckförmige Knochenkeile in den Wirbelkörper vor (Abb. 9). Auch im Wirbel ist das Mark überall zellreich.

Gehirn (makroskopisch und mikroskopisch). Das Gehirn fühlt sich im ganzen eher weich an. An der Konvexität fällt eine gewisse Verminderung der Furchen auf. Es sind allgemein wenig Windungen vorhanden, und es lassen sich Frontal-, Parietal- und

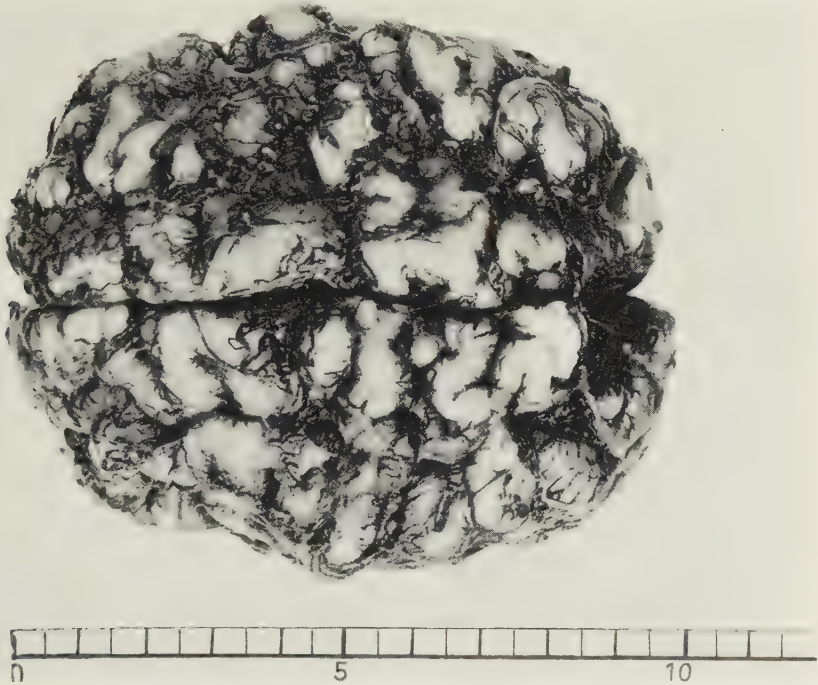


Abb. 10. Großhirnkonvexität: Die Hirnhäute blutreich und verdickt, die Windungen unregelmäßig, vereinfacht, plump

Okzipitalhirn schlecht differenzieren. Der Sulcus frontalis superior ist erkennbar. Die Gyri frontales superiores sind wenig deutlich ausgeprägt. Der Gyrus praecentralis erscheint schmal, der Gyrus postcentralis ist relativ gerade, wenig gewunden und fühlt sich fester an als die übrigen Gyri. Undeutlich ist der Sulcus parieto-occipitalis; ebenso sind die Gyri occipitales superiores wenig deutlich zu erkennen. Die Windungen sind etwas verbreitert und plump. Die Gyri occipito-temporalis medialis und occipito-temporalis lateralis treten deutlich vor. Bei der Betrachtung der Gehirnbasis fällt auf, daß das Kleinhirn fast vollkommen fehlt. Nur kleine Rudimente desselben sind zu erkennen. Die Pedunculi cerebri sind schmal, zum Abtasten härter als das Großhirn. Pons und Medulla sind schmal, jedoch regelmäßig konfiguriert. Die Oliven sind gut erkennbar,

jedoch wenig vortretend. Das Areal der basalen Ganglien ist groß und symmetrisch (Abb. 10, 11, 12).

Kleinhirn: Die Kleinhirnrinde ist nur in Flocke und Wurm ausdifferenziert. Etwas weniger gut ist sie ausgereift im Hayashischen Zwischenstück. Die rudimentären Hemisphärenreste zeigen stellenweise gar keine Anzeichen einer Rindendifferenzierung (Abb. 13).

Weite Bezirke der unterentwickelten Hemisphären bestehen aus runden, leicht ovalen, kleinen, schwach anfärbbaren Zellen vom Gliatypus. An andern Stellen tritt eine dem frühesten Entwicklungsstadium der Kleinhirnrinde entsprechende ventrikuläre Keimschicht auf, die stellenweise etwas zellreicher, stellenweise etwas lockerer gebaut ist. Hier treten stark anfärbbare, kleine, runde und längliche Zellen auf, nebst nur

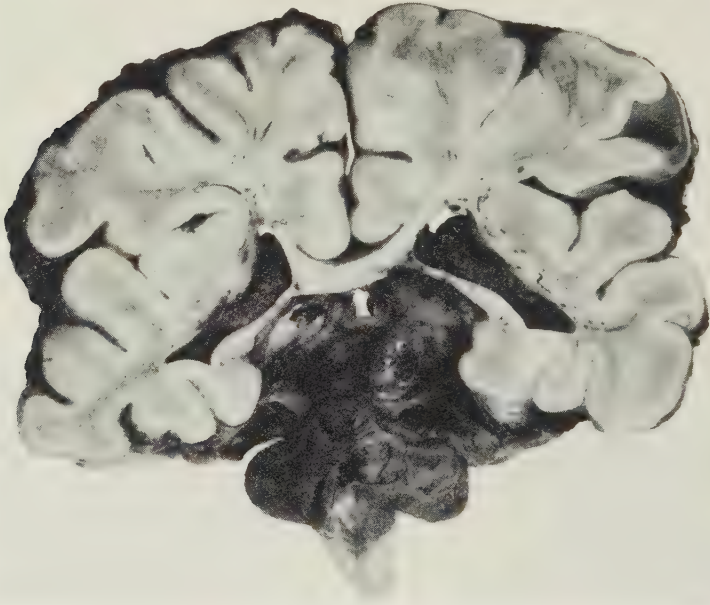


Abb. 11. Frontalschnitt mit heruntergeklapptem Kleinhirn und Medulla

schwach gefärbten größeren Zellen. Oft kann man die Bildung der äußeren, sogenannten embryonalen Körnerschicht beobachten. Sie besteht aus kleinen, runden, stark gefärbten Elementen und hat eine wechselnde Dicke. Die verschiedensten Entwicklungsstadien können im Präparat verfolgt werden. Sie unterscheiden sich durch die Dichte der embryonalen Körnerschicht, durch die weitere Differenzierung der inneren Körnerschicht und durch das Auftreten der Purkinjeschen Zellen. Die weitaus am besten differenzierten Rindenpartien des Wurmgebietes weisen folgende Schichtung auf (Abb. 14): 1. Die äußere Körner- oder embryonale Körnerschicht, welche in wechselnder Mächtigkeit als Oberflächenschicht auf den einzelnen Läppchen beobachtet wird. Die Breite beträgt manchmal 8 bis 10 Zellagen, oder sie wird auf 2 bis 3 Zellagen reduziert, um dann an einigen Läppchenpolen ganz zu verschwinden, das heißt, in einen kernlosen Randschleier überzugehen. Die äußere Körnerschicht besteht aus einer dichtgefügtten Zellschicht, wobei sich deutlich zwei verschiedene Zellarten unterscheiden lassen.

Erstens die chromatinreichen, kleinen, rundlich bis ovalen Zellen und zweitens die etwas größeren, sich schwächer anfärbbaren Formen, die eine lockere Chromatinstruktur aufweisen. 2. Rindenplatte: Diese Schicht, unmittelbar unter der äußern Körnerschicht gelegen, fällt durch ihre locker gefügte Struktur und durch ihre Zellarmut auf.



Abb. 12. Großhirn von unten. Stark rudimentäres Kleinhirn, verkleinerte Medulla, Brücke, Hirnschenkel

Die Breite scheint parallel mit der Mächtigkeit der embryonalen Körnerschicht zu gehen, denn wo diese gut ausgebildet ist, ist auch die Rindenplatte breit, und umgekehrt. In dieser Lage finden sich die verschiedensten Zellen: Durchscheinende, schattenhafte Gebilde ohne erkennbare Chromatinstruktur und ohne färbbares Protoplasma wechseln ab mit kleinen, rundlichen Elementen, die ausgesprochen gut gefärbt sind. Dazwischen sind alle Übergänge vorhanden. Hie und da liegen in der innern



Abb. 13. Schnitt durch die rudimentären Kleinhirngebilde (s. Text)

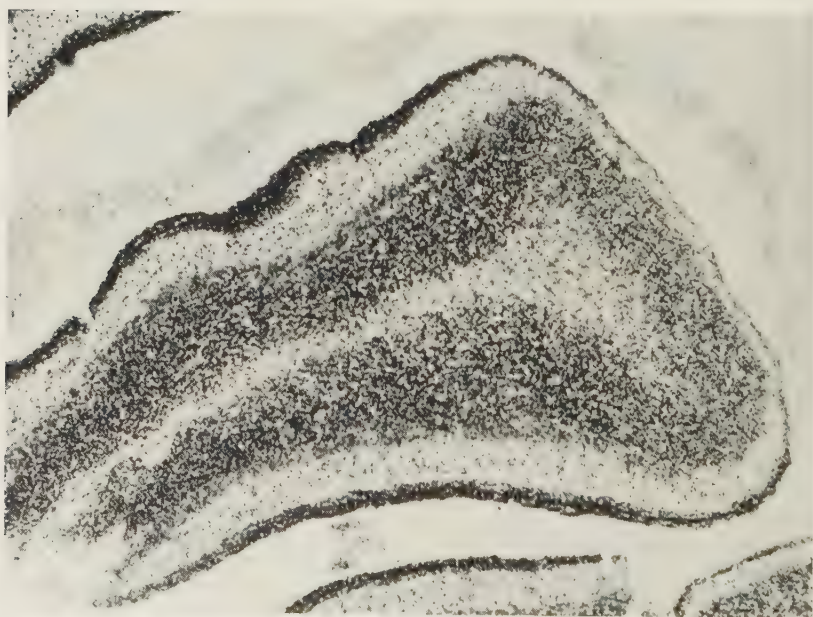


Abb. 14. Einzelnes Wurmläppchen (100 $\times$), s. Text

Hälfte dieser Schicht große, bizarre, unregelmäßige Zellformen mit leicht rötlich tingiertem Protoplasma, die aber keine Chromatinstrukturen erkennen lassen. Es scheint sich hier um heterotope Purkinjezellen zu handeln. Als besonders auffällige Zellart springen keulenförmige Gebilde ins Auge, mit spitz auslaufendem Fortsatz. 3. Schicht der Purkinjezellen: Die Schicht ist wiederum nur an jenen Stellen ausgebildet, wo die embryonale Körnerschicht eine gewisse Mächtigkeit erreicht hat. Die Verteilung der Purkinjezellen ist sehr unregelmäßig. Manchmal finden sich zwei bis drei Stück ganz nahe beieinander, und oft liegen große Lücken zwischen den einzelnen Zellen. Auch in bezug auf das Schichtniveau sind große Unregelmäßigkeiten zu verzeichnen. Bald ragen die Zellen in die Rindenplatte vor, bald liegen sie ganz in der Körnerschicht, allseitig von Körnern umgeben. Die einzelnen P-Zellen wechseln stark in Form und

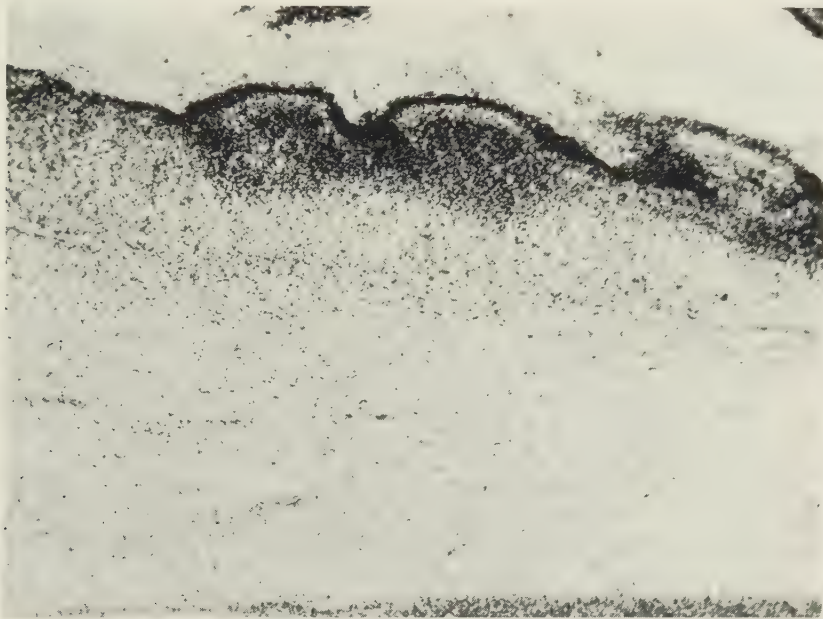


Abb. 15. Stelle aus der rudimentären Hemisphäre. Kleine Heterotopien und zum Teil stark verdickte, reich vaskularisierte, zellreiche Leptomeninx (60 $\times$)

Aussehen. Oft lassen sich bipolare Fortsatzanfänge erkennen, oftmals aber sieht man solche Ansätze nicht. Die Zellen sind bald rundlich, bald vieleckig gebaut. Das Protoplasma färbt sich leicht rosa an, und die Nisselschen Schollen können in einigen Fällen gut beobachtet werden, ebenso die Kernstrukturen. Es gibt aber alle Übergänge bis zu den ganz unkenntlichen Degenerationsprodukten. 4. Körnerschicht: Die Hauptelemente sind kleine, runde, gut gefärbte Zellen, die eigentlichen Körnerzellen. Daneben gibt es noch die größeren, hellen (Golgi) Zellen. Es können spindelige und runde Formen unterschieden werden, nebst solchen, die in der Schicht querliegen und an einem Ende spindelig auslaufen. Überall verteilt in der Körnerschicht finden sich auch zellfreie, kleine Inseln.

In allen Bezirken des unterentwickelten Kleinhirnes finden sich stellenweise Rindenheterotopien kleinerer und größerer Art (Abb. 15).

In der Kleinhirnrinde wie im Mark finden sich überall feine Kapillaren mit einschichtiger, dünner Endothellage. Nirgends ist eine zellige Reaktion in der Umgebung der Gefäße festzustellen.

Die Leptomeninx ist über den rudimentären Hemisphären stellenweise verdickt, sehr gefäß- und zellreich und liegt teilweise ohne Abgrenzung auf der embryonalen Körnerschicht auf (Abb. 15).

Kleinhirnkern: Auf dem Areal des Nucleus dentatus finden sich nur vereinzelte, stark alterierte Ganglienzellen, nebst einer stark gliosen Reaktion. Die Nuclei globosi, emboliformes und tecti können nicht erkannt werden. Die Ganglienzellen des Dentatus sind vakuolär verändert und zeigen zum Teil Erscheinungen von Tigrolyse. Die Kerne sind oft verlagert. Die Zellausläufer sind unregelmäßig. Die Trabantzellen sind ver-

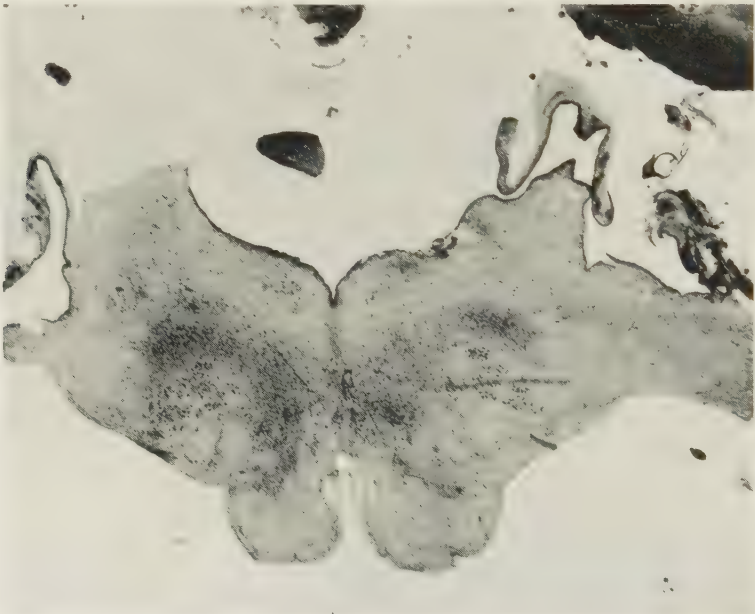


Abb. 16. Medulla (8,5 $\times$), s. Text

mehrt. Die Medulla ist leicht dorsoventral abgeplattet. Die Pyramiden sind vorspringend, eine Prominentia olivaris ist nicht zu erkennen. Das Pyramidenareal ist reich an Gliazellen, aber im allgemeinen doch eher zellarm. Die Olivenhauptkerne sind symmetrisch, zum Teil relativ gut ausgebildet und weisen normale Ganglienzellen auf, obgleich ihre Zahl etwas vermindert zu sein scheint. Die Substantia reticularis grisea ist nicht sehr deutlich ausgebildet. Es finden sich hier einzelne Gefäße und neurale Zellen, die vakuolär umgewandelt sind. Das Ependym des 4. Ventrikels ist etwas unregelmäßig gelagert, mit feinen, subependymalen Granulationen. Eine Entwicklungsstörung in diesem Bereich ist nicht vorhanden. Die Hirnnervenkerne sind, soweit ersichtlich, von normaler Ausbildung.

Die Brücke ist stark dorsoventral abgeplattet und sehr unterentwickelt. Das zentrale Brückengrau weist nur ganz selten Ganglienzellen auf und ist eher zellarm.

Auffallend ausgedehnt sind die Trigeminuskern, die große, gut gefärbte Ganglienzellen aufweisen. Der Ductus mesencephali ist mit Ependym ausgekleidet, bald ein-, bald mehrreihig.

Das Markscheidenbild des Zervikalmarkes zeigt die Hinterstränge myelinisiert, wobei die Gollischen Stränge sich etwas schlechter darstellen. Schwach myelinisiert sind Pyramidenvorderstrang und der Tractus spinocerebellaris ventralis.

Großhirn: Die einzelnen Lappen sind stark hypoplastisch und weisen ein unregelmäßiges Windungsrelief (Abb. 18) mit breiten und tiefen Sulei auf. Im Bereich der kleinen Gyri und Sulei des Temporallappens liegt stellenweise eine gefäß- und zellreiche weiche Hirnhaut vor. Die Ventrikelräume sind leicht erweitert und enthalten

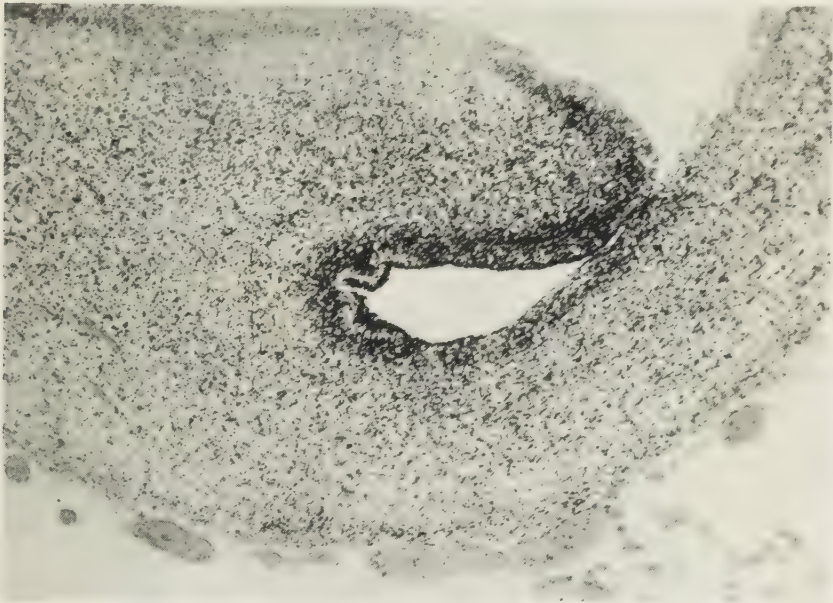


Abb. 17. Rudimentäre Kleinhirnhemisphäre (60 $\times$). Stadium der beginnenden Bildung der superfiziellen und innern Körnerschicht

normal geformten, oft zellreichen Plexus chorioideus. Die Ventrikel sind etwa von mehrschichtiger Ependymlage ausgekleidet. Subependymal finden sich hier und da große Zellanhäufungen mit gut gefärbten, rundlichen Elementen. Einzelne Kortexschichten sind im allgemeinen gut erkennbar, obschon die Zytoarchitektonik doch teilweise Alterationen und Unregelmäßigkeiten aufweist. Die Lamina zonalis ist zellreich, ebenso die äußere Körnerschicht, die aus dicht gefügten, kleinen Elementen besteht. Die äußere Pyramidenschicht ist zellarm, und die Pyramidenzellen sind an Zahl stark reduziert. Die innere Körnerschicht ist wechselnd stark ausgebildet, und die innere Pyramidenschicht ist noch aufgelockerter als die äußere. Die multiforme Schicht ist überall erkennbar. In der Sehrindenregion ist die Area striata gut ausgebildet, wie die Rinde in diesem Bereich überhaupt am besten ausgebildet zu sein scheint. Auf den verschiedenen Schnitten fallen noch die Verkleinerung des Stammganglienareals sowie die Balkenverschmälerung auf.

Die Stammganglien sind stark alteriert. Die Capsula externa ist teils zellarm oder zeigt unregelmäßig gelagerte uni- und bipolare Zellen mit homogenem, auch leicht gekörntem Protoplasma. Der Globus pallidus ist unregelmäßig gebaut. Die Ganglienzellen sind zum Teil fehlend oder weisen schwere Veränderungen auf. Das Putamen ist zellreicher, doch auch hier finden sich Ganglienzellen, die sich nicht richtig anfärben und abnorme Formen aufweisen. Nucleus caudatus und Thalamus sind zellarm.

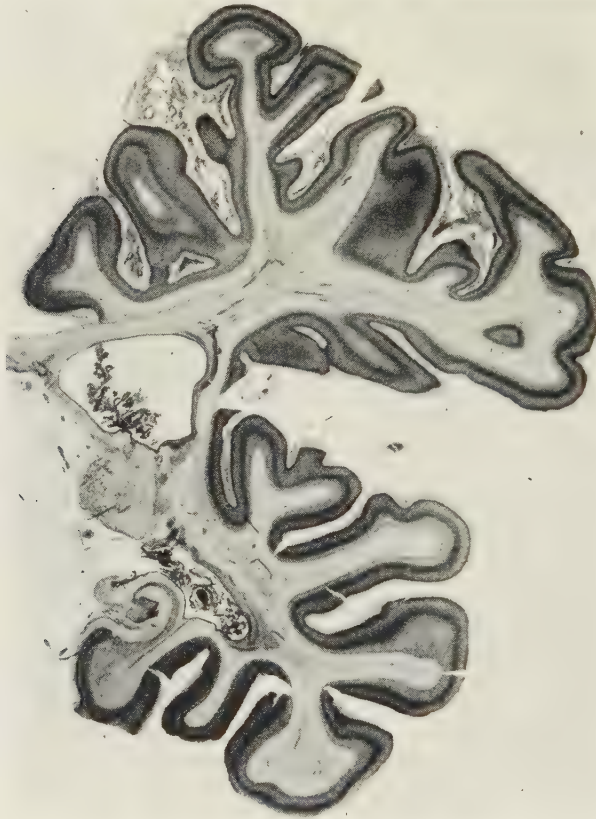


Abb. 18. Frontalschnitt durch Parietal- und Temporallappen (s. Text)

Epikrise

Das drei Tage nach der Geburt verstorbene Kind wies klinisch eine hochgradige Spastizität, Rigidity und Hyperreflexie auf. Die Extremitäten wurden in Flexionsstellung gehalten, der Kopf nach hinten gestreckt. Beim Beklopfen der Beine ließen sich heftige Kontraktionen erzeugen. Äußerlich fielen Mikrozephalie und Klumpfüße auf, röntgenologisch generalisierte Verdichtungen der Knochenstrukturen. Das Blutbild und der Liquor wiesen keine krankhaften Befunde auf.

Histologisch fallen vor allem die Befunde am Zentralnervensystem und an den Knochen auf. Im Vordergrund der Mißbildungen des Gehirns stehen die symmetrischen Veränderungen des Kleinhirns, dessen Mark und Rinde starke Unterentwicklung zeigen. Einigermassen erhalten sind nur wenige Windungen des Wurmes und einige Anteile der Flocke. Die übrigen Gebiete des Zerebellum weisen einen unterschiedlichen Differenzierungsgrad auf, wobei auf einem Schnitt alle embryonalen Entwicklungsstufen gleichzeitig beobachtet werden können. Es liegen ferner Rindenheterotopien vor. Das Mark ist stark reduziert und die Nuclei globosi, emboliformes und tecti können nicht aufgefunden werden. Der Nucleus dentatus ist stark hypoplastisch. Im Bereich des Kleinhirnes ist die Leptomeninx offenbar am Mißbildungsprozeß beteiligt. Sie liegt stellenweise, stark bluthaltig und verdickt, direkt der embryonalen Körnerschicht auf.

Es liegt eine beidseitige, vorwiegend neozerebelläre Hypogenesie des Kleinhirnes vor, aber auch das Paläozerebellum ist unterentwickelt. Die Brücke und die Kleinhirnstiele sind ebenfalls stark verkleinert und unterentwickelt. Demgegenüber zeigt die untere Olive guterhaltene Ganglienzellen. Die Hirnnervenkerne sind, soweit untersucht, normal. Die Trigeminusanteile sind sehr groß.

Die Großhirnhemisphären zeigen Mikro- und Oligurie sowie kleinere und größere Schichtanomalien. Am besten stellen sich die Schichten im Okzipitalhirn, in der Sehrindenregion, dar.

Die Stammganglien sind hochgradig alteriert, ihr Areal ist verkleinert, die einzelnen Kerne sind hypoplastisch, zellarm, und die einzelnen Ganglienzellen weisen oft schwere Veränderungen auf.

Das gesamte Gefäßsystem ist ohne pathologische Veränderungen. Die Plexus chorioidei weisen keine abnormen Erscheinungen auf und sind überall gut entwickelt. Die weichen Hirnhäute sind allgemein blutreich und locker gebaut. In einigen Sulci des Großhirns sind sie etwas zellreicher und dichter strukturiert. Über dem Kleinhirn sind sie teilweise stark verdickt und mit der äußern Körnerschicht ohne Abgrenzung verbunden.

Die Knochenveränderung betrifft den enchondralen Teil der Knochenbildung. Die Knorpelgrundsubstanz bleibt lange bestehen, die primären Spongiosabälkchen werden nicht richtig ab- und umgebaut. Die Osteoblasten und die Knochenstruktur deuten an, daß nicht normaler Knochen gebildet wird. Der Knochenabbau ist fehlend oder nur sehr mangelhaft, lakunäre Resorption und Osteoklasten werden über weite Stellen hin vermißt. Gegen die Diaphyse nehmen die Spongiosabälkchen stark an Dichte zu und engen die Markräume ein. Das Mark ist überall zellreich und weist normale Blutbildung auf.

Zusammenfassend liegen also schwere Hemmungsmißbildungen des zentralen Nervensystems und eine generalisierte Knochenveränderung, eine Hyperostose, bei einem fünften Kind von angeblich gesunden Eltern vor.

Besprechung der Befunde

I. Knochen

Bei dem beschriebenen Fall liegt eine angeborene, diffuse, generalisierte Hyperostose und eine damit verbundene sklerotische Knochenveränderung vor. Mit dem Begriff der endostalen Hyperostose bezeichnet man nach *Uehlinger* ganz allgemein eine Zunahme der Tela ossea auf Kosten des Knochenmarkes, bei Erhaltung der äußern Gestalt. Klinisch und röntgenologisch wird diese Hyperostose meist der Osteosklerose gleichgesetzt. Mit letzterer bezeichnet man eine qualitative, mit ersterer eine quantitative Knochenveränderung. Morphologisch unterscheidet *Uehlinger* eine endostale Hyperostose (Endostose), periostale Hyperostose (Periostose) und eine Kombinationsform, die Gesamthyperostose.

M. B. Schmidt teilt die Prozesse, die mit Vermehrung der Knochen-substanz einhergehen, in zwei Gruppen ein: 1. In primäre, pathologische Strukturen und 2. in sekundäre, funktionell geordnete Endstrukturen (Arbeitshypertrophie, sekundäre Hypertrophie nach Entzündungen, die sich dann den mechanischen Bedingungen gemäß anpassen und umformen). Unter Osteosklerose versteht *Schmidt* eine Verdickung der Struktur und eine Einengung der Markräume. Seiner Einteilung entsprechen zwei verschiedene Gliederungsprinzipien: ein morphologisches und ein funktionelles (*Uehlinger*). In der Folge sprechen wir in unserem Fall von einer Hyperostose und verwenden den Begriff der Osteosklerose nicht.

In den Formenkreis der Hyperostosen gehören rein morphologisch: Ostitis deformans Paget, Hyperostosis generalisata mit Pachydermien (*Friedreich, Erb, Arnold, Uehlinger*), familiäre sporadische Hyperostosen (*Freund*), infantile kortikale Hyperostose (*Caffey and Silvermann*, sogenanntes «Caffey-Syndrom», Literatur bei *Meadors and Weens*), Ostéoarthritis hypertrophiant pneumique (*Marie, Crump, Tobler*), familiäre akromegalie-artige Skeletterkrankung (*Oehme, Müller*), Marmorknochenkrankheit (*Albers-Schönberg, Alexander, McCune and Bradley, Higinbotham and Alexander, Pines and Lederer*), tubuläre Sklerose (*Apitz*), kongenitale Endostose der langen Röhrenknochen (*Scheidegger*), Melorheostose, Osteopoikilie, akute infantile Hyperostose (*Kneal and Sante*), Osteopathia hyperostotica *Engelmann-Camurati* (neuester Fall bei *Weingraber*), Vergiftungsfolgen nach P, Sr, F.

As, Bi, Pb, Hyperostosen bei Blutkrankheiten, wie Leukämie, Pseudoleukämie, Anämie, Polyglobulie (*Heuck, Schmidt, Askanazy, Krauspe, Wolf, Stratmeister* u. a.), Osteomyelosklerose (*Grieshammer*), Osteomyeloretikuloze (*Rohr, Briellmann*), Hypothyreoidismus, Vitamin-D-Überdosierung bei Rachitis, Vitamin-A-Überdosierung (Literatur bei *Meadors and Weens*), lokale Hyperostosen als Begleiterscheinungen bei Lues, Tbc, Osteomyelitis, osteoplastische Tumoren mit hyperostotischer Erscheinungsform [experimentelle Hyperostose durch östrogene Substanzen, Saponine, spezifische Antikörper, Hypophysenvorderlappen- und Parathyreoideaextrakte (*Erf and Herbut*, zitiert bei *Finke*); sogar virusbedingte Hyperoste in der Veterinärmedizin bekannt: endemische Osteopetrosis gallinarum (*Jungherr und Landauer*)].

Diese einleitende Aufzählung der verschiedenen Hyperostoseformen deutet die große Vielfalt und Verschiedenheit dieses Kapitels der Knochenpathologie an. Die Einordnung unseres Falles ist, obschon rein morphologisch und katamnestisch die meisten erwähnten Formen in der Differentialdiagnose ausscheiden, mit gewissen Schwierigkeiten verbunden. Am nächsten steht zweifellos die Marmorknochenkrankheit (Mkk), die aber, wie gezeigt werden soll, ein sehr uneinheitlich beschriebenes Leiden darstellt. Zudem weisen die beiden Geschwisterfälle von *Koszewski* und mir noch eine nie beschriebene Kombination von Hyperostose mit andern Mißbildungen und Stigmata degenerationis auf, so daß die zwei Fälle, obwohl sie sicher in bezug auf ihre Knochenveränderungen in die große Sammelgruppe der Mkk eingereiht werden können, bis heute als solche einmalig sind.

Betrachten wir zunächst die ähnlichen Fälle von Hyperostose beim Neugeborenen, so ergibt sich, daß die Literatur nur vier erwähnt, die mit unserem Fall zusammen eine ziemlich einheitliche Gruppe darstellen (abgesehen von den Veränderungen am Zentralnervensystem): *Aßmann* 1907, *M. B. Schmidt* 1907, *Koszewski* 1949, *Reiffenstuhl* 1954. Der Fall von *v. Creveld* und *Heybroek* nimmt, wie wir sehen werden, eine Zwischenstellung ein zwischen der vorhin erwähnten Gruppe und den früh infantilen, malignen Fällen von Mkk. Die Beobachtungen von *Cady et Grangé, Jenkinson* et al. müssen, obschon die Knochenveränderungen schon in utero festgestellt worden waren, zu den typischen Mkk-Fällen gerechnet werden, ebenso die zwei Fälle von *Hanhart, Schachenmann und Clifton, Frank and Freemann*, wo die Verdichtung der Knochenstrukturen gleich nach der Geburt festgestellt werden konnten. Beim typischen Mkk-Fall von *Kraus* und *Walter* ist schon drei Tage nach der Geburt eine Fraktur aufgetreten.

Aßmann (Fall IV): 50 cm langer Knabe, Tod nach 24 Stunden. Herzdilatation, Hyperplasie der Schilddrüse und des Thymus. Geringe Hepatosplenomegalie, hämorrhagische Erosionen in der Magenschleimhaut. Diffuse «Osteosklerose»: Schädeldach besteht aus kompaktem Knochengewebe. Die Rippen zeigen osteophytische Auflage-

rungen. In der Kortikalis sind teilweise Osteoklasten zu sehen. Spongiosabälkchen stark verdickt mit eingeschlossenen Resten verkalkter Knorpelgrundsubstanz. Endostal fehlen Osteoklasten. Stärkste Veränderungen an den Armknochen, wo stellenweise das Knochenmark fibrosiert ist. Übriges Knochenmark und Blutbildung sind normal. *Aßmann* kommt zum Schluß, daß hier, weil Markveränderungen fehlen, wohl am ehesten eine primäre Osteosklerose vorliegt.

M. B. Schmidt: 59 cm, 5960 g schwerer Knabe. Tod nach 30 Stunden. Stark entwickeltes Fettpolster. Verdichtung aller spongiöser Knochen, leichte Verdickung der Diaphyse. Hier Knochenbälkchen stärker entwickelt, aber von normaler Struktur. Markräume eingengt, überall Zellmark. Starke Entwicklung der Knochenarterien. Hypophysenvergrößerung (0,28 statt normal 0,15 g) bei normaler histologischer Beschaffenheit. Knochen histologisch: Ossifikationsgrenze unverändert, eher etwas geringere Kalkablagerungen. Die Veränderung beginnt an der primären Spongiosa. Verkalkte Knorpelgrundsubstanz besteht fort. Darum herum solide Knochenkugeln. Knochenbälkchen alle verdickt, ihre Oberfläche glatt, hie und da lakunär. Keine Osteoklasten sind sichtbar. Tätige, epithelähnliche Osteoblasten kommen nur in kurzen Linien an der Oberfläche einzelner Bälkchen vor. In der Wirbelsäule keilförmiges Einspringen periostal gebildeten Knochens, Spongiosabälkchen radiär zusammengestaucht. Hauptstörung liegt in der fehlenden endostalen Resorption des Knochens. (Fall als Mkk beschrieben im Handbuch pathol. Anatomie Henke-Lubarsch.)

Koszewski: 54 cm langer, 4450 g schwerer Knabe, Tod nach 48 Stunden. Innere Organe normal, Gehirn schwer mißgebildet. Allgemein läßt sich die Knochenveränderung mit Hemmung des Umbaues, bei Überwiegen des Anbaues, charakterisieren. Die Veränderungen betreffen die Spongiosa wie auch die Kortikalis. Die lakunäre Resorption bleibt aus. Hohe Osteoblasten finden sich nur an umschriebenen Stellen, von denen aus eine überstürzte Knochenneubildung vor sich geht. Den meisten Knochenbälkchen liegen nur spindelige Endostzellen auf. Der Knochen wird sehr unregelmäßig gebildet, die Knochenzellen sind ungleichmäßig angeordnet. Der Knochen sieht aus wie im Ruhezustand, weil Osteoblasten und -klasten nahezu fehlen. Überall Zellmark.

Reiffenstuhl: 56 cm langer, 4250 g schwerer Knabe, Tod nach 15 Minuten. Keine Mißbildungen, Tod an Fruchtwasseraspiration. Zone der Knorpelzellsäulen ganz unregelmäßig und die Knorpelwucherungszone ist niedrig. Zone der verkalkten Knorpelgrundsubstanz sehr schmal, aber stark kalkreich. Verkalkung der Grundsubstanz unvermittelnd einsetzend; diese springt in Form von groben Zacken und warzigen Vorragungen gegen die Markräume vor, wird aber sehr bald von sehr dicken osteoiden Streifen umsäumt. Die Osteozyten erscheinen groß. Überall in den Bälkchen reichlich Reste verkalkter Knorpelgrundsubstanz. Reines Zellmark. Zahl der Osteoblasten gering. Osteoklasten keine. Kapillarwände stellen sich vielfach unscharf dar, Durchtritt von feinstkörniger, basophiler Masse. Diese Kapillarschädigung ist besonders gut zu sehen im Bereich der Eröffnungszone. Die Störung liegt im Fehlen der endostalen Resorption und im Persistieren der Knorpelgrundsubstanz.

Vergleichen wir die vier geschilderten Beobachtungen miteinander und mit unserem Fall, so ergeben sich viele gemeinsame Züge. Vorerst handelt es sich bei allen Fällen um sehr große und zum Teil übergewichtige, reife, ausgetragene, ja sogar übertragene Neugeborene. Das männliche Geschlecht herrscht vor. Allen Fällen gemeinsam ist die kurze Lebensdauer von 15 Minuten bis 60 Stunden in unserem Fall, wobei allerdings die *Reiffenstuhlsche* Beobachtung in dieser Hinsicht nicht zu verwerten ist, weil es sich um einen Fruchtwasser-Erstickungstod handelt. Das Knochenmark ist in allen Beobachtungen ein Zellmark und mit Ausnahme des *Aßmannschen* Falles (stellen-

weise im Armknochen) nicht fibrosiert. Der Knochenprozeß ist gekennzeichnet durch eine Persistenz der Knorpelgrundsubstanz und durch eine Störung der endostalen Resorption, was sich in einer Hyperostose der Spongiosabälkchen und des kortikal gebildeten Knochens äußert, der von innen her auch nicht genügend abgebaut wird (Erklärung für die von ventral und dorsal in die Wirpelkörper einspringenden Knochenkeile und die folgliche radiäre Ausrichtung der Spongiosabälkchen). An Besonderheiten erwähnen *Aßmann* eine Hyperplasie der Schilddrüse und Thymus, *Schmidt* Fettsucht und Hypophysenvorderlappenvergrößerung, nebst Hyperplasie aller Knochenarterien, *Reiffenstuhl* eine Kapillarschädigung im Knochen mit Austritt einer basophil gefärbten Flüssigkeit. Die Fälle von *Koszewski* und mir zeigen multiple Mißbildungen.

Abgesehen von diesen Besonderheiten, glaube ich nach dem klinischen Verlauf und nach den Knochen- und Knochenmarksbefunden eine besondere Untergruppe der Mkk aufstellen zu können, die sich von den «echten» Mkk-Fällen durch die kurze Lebensdauer und durch die normalen Markbefunde unter^{sch}zeichnet.

Ein Übergangsglied zwischen unserer Gruppe und der frühinfantilen, progredienten, sogenannten malignen Form der Mkk stellt der Fall von *v. Creveld und Heybroek* dar:

Ein 4500 g schweres Mädchen weist nach der Geburt Hepatosplenomegalie und generalisierte Skelettverdichtung auf. Der Tod erfolgt am 9. Tag an Hämorrhagien und Hyperthermie bei schwerer Meningitis. Das Blutbild zeigt eine starke Linksverschiebung. Es liegt keine Anämie vor. Leichte extramedulläre Blutbildung. Der Thymus fällt durch ein Fehlen der Infiltration des Organs mit Thymozyten auf. Diffuse Hyperostose bei gestörtem Knorpelabbau, verlangsamtem Knochenabbau. Das Knochenmark zeigt keine normale Blutbildung und ist überall ersetzt durch Zellen von der Größe der Myeloblasten mit sternförmigen Ausläufern, so daß retikuläres Gewebe entsteht.

Es gilt nun zuerst die Zusammenhänge zwischen der Gruppe der Neugeborenen-Hyperostose mit sehr kurzer Lebensdauer und der Mkk festzustellen, wie sie von *Albers-Schönberg* 1904 1907 zum erstenmal beschrieben wurde und seither in weit über hundert Fällen zur Beobachtung gelangt ist. (1947 waren es nach *Pines and Lederer* 148, 1951 nach *Kneal and Sante* 174 Fälle in der Weltliteratur.) Seit der ersten Beobachtung sind die mannigfachsten morphologischen und klinischen Bilder erwähnt worden, so daß es sehr schwer ist, einen Überblick zu geben über das Wesen der Mkk.

Die Krankheit beruht auf einer in der Erbmasse verankerten, genotypisch bedingten Störung (*Clairmont und Schinz*), wobei für viele Fälle eine elterliche Konsanguinität eine Rolle zu spielen scheint (bei der frühinfantilen, malignen Form in 87,5 Prozent nach *Hanhart*). *Drucker* gibt an, daß 40,5 Prozent aller Mkk-Fälle familiär auftreten, aber es gibt auch sporadische

Fälle (*Zawisch*). Die verschiedenen Phänotypen bedingen eine große Variabilität in Intensität und Schwere, in der Progredienz, im Manifestationsalter und im Ausbreitungs- und Verteilungsmodus. Einige Autoren haben versucht, die Mkk einzuteilen, so *M. B. Schmidt*, der zwei Gruppen unterscheidet: eine infantile, progrediente, letale Form und eine adulte, mehr benigne Form (oft als Zufallsbefund). Ähnliche Ansichten äußern *McPeak*, *Lübschitz*, *Kudrjawtsewa*, *Gerstel*, *Wortis*, *Westphal*. *Herzenberg* und *Levi* teilen die Mkk ein in zwei Gruppen, nämlich mit und ohne Anämie, und *Harnapp* unterscheidet noch eine dritte Gruppe, bei der weder Knochenbrüchigkeit noch eine Anämie vorliegt. Diese Einteilung bietet aber oft Schwierigkeiten. So hat zum Beispiel *Scharisch* (zit. *Godin*) einen Fall beschrieben, anfänglich ohne Anämie, der aber später schwer anämisch wurde und an der Blutarmut zugrunde ging. Die klinische Einteilung wurde 1944 von *Schinz* durch eine genetische ersetzt, die je einen milden und einen schweren Verlaufstyp mit dominantem bzw. rezessivem Erbgang unterscheidet:

1. Einfach dominant vererbte Biotypen mit Monophänie (milder Verlauf, gute Prognose); Fälle von *Ghormley*, *Pirie*, *McPeak*, *Lauterburg*, *Zaleski*, *Pagenstecher*, *Harnapp*.
2. Einfach dominant vererbte Biotypen mit Polyphänie bei starker intrafamiliärer Variabilität (Fälle von *Albers-Schönberg*, *Heine*).
3. Einfach rezessiv vererbte monophäne Biotypen (relativ gutartiger Verlauf); Fälle von *Lauterburg*, *Cohn und Salinger*, *Wildegans*.
4. Einfach rezessiv vererbte, subletale Biotypen mit Polyphänie (früh maligner Verlauf), Fälle von *Sick*, *Lorey und Reye*, *Albrecht und Geiser* usw.

Beiden Hauptgruppen der Mkk gemeinsam ist die fast ausnahmslos sehr geringe intrafamiliäre Variabilität, das heißt die weitgehende Übereinstimmung der Phänotypen, im Gegensatz zur relativ großen interfamiliären Variabilität (bei einzelnen Sippen mit gleichem Erbgang der Anlage, *Hanhart*). Dominante und rezessive Formen können mit andern Mißbildungen kombiniert sein, wie primärer Infantilismus mit Kleinwuchs und genitaler Hypoplasie (Fälle von *Cohn und Salinger*). Hier liegt eine pleiotrope Genwirkung vor. Auffallend ist nach *Hanhart* der Rezessivenüberschuß, wobei die betroffenen Geschwisterschaften in weit mehr als 25 Prozent befallen sind, manchmal bis gegen 100 Prozent. Die Anwendung der korrigierenden *Weinbergschen* Geschwistermethode hat für 17 Einzelfamilien statt des zu erwartenden Mendelschen Viertels ein Verhältnis von gesund zu krank von 1 : 1 aufgedeckt, also wie bei regelmäßiger Dominanz. – Die Mkk ist an keine Rasse gebunden. Das Auftreten der rezessiven Formen ist abhängig vom Grade der Inzucht.

Vergleichen wir die fünf Fälle der Neugeborenen-Hyperostose mit denjenigen der frühinfantilen, malignen Form der Mkk, so ergibt sich eindeutig, daß hier mit vollem Recht eine neue Gruppe abgetrennt werden kann, weil

letztere ganz besondere Eigenschaften aufweisen: Nach normaler Geburt treten bereits im Säuglings- oder Kleinkindesalter Schwachsichtigkeit, zunehmende Zeichen einer Optikusatrophie, therapieresistente Anämie, oft Hydrozephalus und zunehmende Knochenverdichtungen mit pathologischen Frakturen auf. Das Krankheitsbild dieser malignen Form nimmt dann in der Folge nach kürzerer Zeit relativ rasch einen progredienten Verlauf mit letalem Ausgang, meist an einer komplizierenden Infektion (Kieferosteomyelitis). Fälle von *Goodall, Lorey-Reye-Sick, Oesterlin, Nadolny, Kraus und Walter, Kudrjautzewa, Pease de Sanctis, Krauspe, Dijkstra, Gerstel, Albrecht und Geiser, Westphal, Grundler, Hanhart, Schachenmann* und andere.

Ganz abgesehen von den klinisch verschiedenen Ausdrucksformen der Mkk, haben deren Kennzeichen in der Literatur eine sehr verschiedene Beurteilung erfahren, und viele Fälle lassen oft einzelne Symptome und Zeichen vermissen.

Röntgenologische Charakteristika: allgemeine Verdichtung der Knochenstrukturen. Es werden dabei die einzelnen Knochen gleichmäßig befallen, ohne Bevorzugung der Dia- oder Epiphysen. Nie kommt eine Gelenkdeformierung vor. Der Schädel ist immer beteiligt. Kalzium und Phosphorteste fallen so verschieden aus, daß sie keine genügende Erklärung für die verdichteten Strukturen geben können. Die Fibrillenarmut im Marmorknochen soll den Kalkreichtum verständlich machen. Die Kalksalze liegen nicht in den Fibrillen, und da diese bei der Mkk vermindert sind gegenüber normalem Knochen, steigt der relative Kalkgehalt. Auch chondroider Knochen und basophile Einschlüsse, die keine Fibrillen enthalten, sind bei der Mkk angereichert und tragen zu einer relativen Kalkerhöhung bei (*Zawisch*). *Clifton, Frank and Freemann* fanden in der Spongiosa einen höheren Aschegehalt als im Kortex, weil auch in der Spongiosa nicht nur die basophilen Einschlüsse zahlreicher sind, sondern überhaupt der Prozeß sich vorwiegend an der Spongiosa abspielt. Nach *Pincus, Gillemann und Kramer* (zit. *Uehlinger*) sind anorganische Verbindungen, wie die Ca-Karbonate, besonders stark vermehrt. Als zweites röntgenologisches Merkmal ist die transversale und longitudinale Streifung zu nennen (*McCune and Bradley, Shallow, Davis and Farrell, Root, M. B. Schmidt, Cortes Lado, Wortis, Nussey, Clifton, Frank and Freemann, v. Creveld and Heybrock* usw.). Die transversalen Linien in der Metaphyse, parallel zur Epiphyse, gehören der Spongiosa an und sind nach *McCune and Bradley* Ausdruck von verschiedener Knochenbildung und Resorption (periodische Remissionen). Die longitudinalen Linien verlaufen parallel zum Periost, gehören dem Kortex an und heißen nach *Windholz* «periostale Appositionsstreifen». Drittes Zeichen am Röntgenbild ist die Auftreibung der Metaphysen der langen und kurzen Knochen, von *Schmidt*

durch das Annähern der zentralen Schaftpartien erklärt. Nach *Zawisch* ist eine andere Tatsache dafür verantwortlich: Die Metaphysen sind Orte, wo normalerweise wenig differenzierter Knochen gebildet wird. Die Menge desselben entspricht immer der Wachstumsrate. Bei der Mkk sind immer Knochentypen, die weniger gut differenziert sind, hyperplastisch, und daher tritt die Verdichtung an solchen Stellen, besonders an den Metaphysen, mit schnellem Wachstum auf. Solche Stellen haben schon normalerweise viel undifferenzierten Knochen (*Ollier, Cortes-Llado*).

Histologie des Marmorknochens: Meistens wird als gemeinsam im Knochenprozeß die ausschließlich endostale Beteiligung, die hauptsächlich in einer Resorptionshemmung besteht, angegeben. Nach *Krompecher* aber ist die Mkk eine Krankheit der Knochenbildung. Schon bei der Säulenknorpelbildung zeigt sich eine Abweichung. Die Knorpelzellen blähen sich nicht so stark wie normal und entwickeln eine weit geringere chondroklastische Tätigkeit, so daß relativ viel Knorpelgrundsubstanz vorhanden bleibt. Zwischen den Säulen von Knorpelgrundsubstanz seien die Räume so eng, daß das Mesenchym «keinen Platz habe, um Riesenzellen zu bilden». Der Beweis liege darin, daß, wo die Räume etwas weiter seien, die Kapillaren dicker werden und sich darauf sofort Riesenzellen bilden, die den Abbau bewerkstelligen. *Uehlinger* sieht die entscheidende Störung in der primären Ossifikationszone, in welcher die geblähten Knorpelzellen in fortschreitendem Maße durch eine von *Gerstel* als Füllmasse bezeichnete, strukturlose, homogene, stark eosinophile Hartmasse ersetzt werden. Eine weitere Störung liegt in der Hemmung des Umbaues von primärer in sekundäre Spongiosa. Auch der Umbau des periostal gebildeten Knochens und des bindegewebig präformierten Schädeldaches ist stark verzögert. Das führende Prinzip bei der Mkk sei nicht nur eine überbordende Knochenbildung, sondern auch eine mangelnde Skelettreifung. Letztere zeigt sich in einer Hemmung des Längenwachstums, in der Vermauerung der primären Markräume mit einer strukturlosen Füllmasse, in einer Persistenz der primären Spongiosa infolge vollkommener Hemmung des Knochenumbaus, in der ungenügenden exzentrischen Verlagerung der diaphysären Kompakta und auch in einer mangelhaften Anpassung der Metaphyse an die Epiphyse. Der Hemmung der Skelettentwicklung gleichgeordnet ist die mangelnde Reifung des Knochenmarkes, die Persistenz der extramedullären Blutbildung mit Linksverschiebung der Leuko- und Erythropoese. Auch der Reichtum der Milz an Retikulumzellen wird nach *Uehlinger* als Hemmungserscheinung im Sinne eines Persistierens des primitiven Mesenchyms und als Reaktiverscheinung aufgefaßt.

Osteoblasten werden meist als sehr flach angegeben und sind oft schwer zu sehen und von Endostzellen zu unterscheiden. Solche flache Osteoblasten

brauchen aber nicht unbedingt pathologisch zu sein. Die Größe und das Aussehen der Osteoblasten hängt nach *Zawisch* vom Differenzierungsgrad des Knochengewebes und ihrer Funktion ab. Osteoblasten der weniger differenzierten Knochentypen sind flach oder spindelig. Flache Osteoblasten sind auch solche, die Zement und Kittlinien produzieren, ferner alle erschöpften Formen. Kuboide Osteoblasten sind typisch für hoch differenzierten Knochen. Flache Osteoblasten sind nur als pathologisch anzusehen, wenn sie sich über weite Bezirke ausdehnen, bei relativ gut differenziertem Knochen. Andererseits können sie aber eine regional aplastische Periode andeuten. Eine solche kommt immer wieder zwischen normalen Bildungsperioden vor.

Die Osteoklasten werden in der Mkk-Literatur sehr wechselnd beurteilt. Meist wird ein teilweises oder totales Fehlen von Osteoklasten und Howship'schen Lakunen angegeben. Nach *Zawisch* ist es für die Mkk eine typische Erscheinung, daß von Zeit zu Zeit Resorptionsschübe auftreten, und so ist es durchaus verständlich, daß einige Autoren Osteoklasten haben nachweisen können.

Osteozyten: Im allgemeinen sind diese weniger zahlreich und unregelmäßig. Sie haben oft ein atypisches Aussehen.

Gefäße: *Veit* konnte zeigen, daß die Ernährung des Gewebes wegen der relativen Armut an Osteozyten und der Distanz der zentralen Partien von den Gefäßen oft ungenügend ist. Das Netzwerk der Anastomosen ist als kompensatorischer Vorgang zu deuten. Im Falle von *M. B. Schmidt* liegt eine allgemeine Hypertrophie des arteriellen Systems im Knochen vor.

Knochenmark, Anämie: Das Knochenmark wird bei den schweren, malignen letalen Fällen ausnahmslos fibrös und ohne oder nur mit geringer zelliger Blutbildung angetroffen (*Pease, de Sanctis, Alter, Hanhart und Schachenmann, Albrecht und Geiser, Lorey und Reye, Nadolny, Guassardo, Godin, Gerstel, Laubmann, Heidger* u. a.). Nach *Uehlinger* ist die Reifung des Knochenmarkes streng an die Differenzierung der umgebenden *Tela ossea* gebunden. Überall da, wo die Füllmasse persistiert, bleibt das Knochenmark undifferenziert. Dort, wo sich lamellärer Knochen bildet, ist das Knochenmark normal. *Roehlich* zeigte, daß die Knochenmarkproduktion strikte abhängig ist von der Resorption des Knochens. Sistiert diese, so bilden sich auch keine blutbildenden Elemente. Ebenso findet im embryonalen Knochen erst eine Hämatopoese statt nach dem Beginn der Knochenresorption. *Roehlich* glaubt, daß bei der Resorption von Knochen eine Substanz freigesetzt wird, die die Markproduktion anregt. *Zawisch* erwähnt, daß bei der Mkk in den Stadien, wo die Resorption sistiert, auch die Hämatopoese aufhört, aber daß man bei den Resorptionsschüben sofort wieder Blutbildung antreffe.

Die ältere Ansicht über das Vorkommen der Anämie bei der Mkk bestand in einer rein mechanischen Erklärung durch Verdrängung des Markes infolge Eburnisation. Seit man aber schwerste Fälle von Hyperostose ohne Anämie und nur geringe Knochenveränderungen mit Anämie gesehen hat, wird diese Theorie verworfen. Nach *Hanhart, Schachenmann* und andern Autoren ist die Anämie ein der Knochenveränderung beigeordnetes Symptom. Kardinalsymptom ist die Hyperostose (primäres Phaen). Liegt eine Mutante mit kleiner Expressivität vor, so kommt es nur zur Knochenveränderung; bei einer Mutante mit großer Expressivität tritt als sekundäres Phaen die Blutbildungsstörung hinzu, deren wesentlichstes Merkmal die leicht hämolytische, regeneratorsche, normo- bis hyperchrome Anämie ist, die regelmäßig mit Veränderungen am Retikulum (in Knochenmark und Milz) einhergeht. Diese Erscheinungen gehören offenbar zum Manifestationsbereich des erbgeschädigten Gens.

Spontane Frakturen fehlen oder sind vorhanden, wobei diese bei den malignen Formen nicht häufiger auftreten. Die Heilung wird als prompt und auch als verzögert angegeben (*Alexander*).

Mit der Mkk kombinierte Leiden: Hie und da kommt Zwergwuchs vor. *Herrscher and Stein* haben einen Morbus Hodgkin bei einer Mkk beschrieben. Häufig sind komplizierende Infekte, wie Kieferosteomyelitis (*Shallow et al., Hanhart, Schachenmann* und andere). Im Falle von *Bernhard* wurde wegen einer Osteomyelitis sogar amputiert. Eine seltene Kombination von Mkk und Sarkom wurde von *Kerr* beobachtet. Nicht selten scheint das Vorkommen von Mkk und Rachitis miteinander zu sein (*Karshner, Kramer and Halpert, Kudrjawtsewa, McCune and Bradley*). In unserer Arbeit interessieren vor allem die Kombinationen mit Mißbildungen. Es werden aber in der Literatur keine ähnlichen Fälle angeführt (außer dem Geschwisterfall, der von *Koszewski* beschrieben wurde). *Cohn und Salinger* sahen nebst Kleinwuchs und Infantilismus genitale Hypoplasie. *Kiewe, Wildegans* erwähnen ebenfalls Kleinwuchs; *Wildegans* zudem noch Schwachsinn (bei drei Geschwistern aus Vetterehe). *Higinbotham and Alexander* beschreiben das Vorkommen von Syndaktylie bei Mkk. Zwei neuere Arbeiten handeln vom simultanen Vorkommen von Mkk und Brachydaktylie (*Siegmann and Kilby, Takáts und Henye*).

Die Ätiologie ist heute immer noch sehr fraglich und ungewiß. Die Mineralstoffwechselstörung, die von einigen Autoren nachgewiesen wurde, scheint nicht konstante Befunde zu zeitigen, so daß sie nicht überall als ätiologisches Moment angesehen werden kann. Oft wurde auch die Frage einer eventuellen Fluorintoxikation diskutiert, aber die experimentell erhaltenen Knochenbefunde konnten die Hypothese nicht bestätigen. Es ist heute noch nicht sicher, ob die Mkk eine primäre Knochenfehlbildung ist, das heißt, ob die

Appositions- oder die Resorptionsphase gestört ist. Nach *McCune and Bradley* liegt die Störung in einer enchondralen Knochenfehlbildung, welche auf einer Mesenchym-Fehldifferenzierung beruht (gleicher Ansicht sind *Kraus und Walter, Clairmont und Schinz, Bernhard, Sabat, Clifton*). Ein Schema zur Pathogenese der Mkk läßt sich nach *Zawisch* folgendermaßen angeben: Die Fehldifferenzierung des Mesenchyms durch unbekannte ursächliche Schädlichkeit hat zur Folge, daß mißgebildeter, resorptionsresistenter Knochen gebildet wird (*Zawisch*: mündliche Mitteilung; Anreicherung von sauren Mucopolysacchariden im Übermaß, welche für die Resorptionsbehinderung verantwortlich zu machen sei). Der fehlende oder mangelhafte Abbau wirkt sich sekundär auf das Knochenmark aus, und dieses beeinflußt wiederum rückläufig die Vorgänge bei der Knochenbildung.

Dieser Überblick soll zeigen, daß die Mkk sehr verschiedene Bilder darbieten kann und daß deren Beurteilung in der Literatur eine große Vielfalt aufweist. Die Neugeborenen-Hyperostose weist histologisch so viele Ähnlichkeiten mit der Mkk auf, daß sie sicher als eine Untergruppe derselben zu gelten hat mit folgenden Besonderheiten: Ausgebildete Hyperostose bei der Geburt, fehlende Markveränderungen und sehr kurze Lebensdauer von wenigen Stunden bis Tagen. Durch diese Eigenschaften wird sie scharf abgegrenzt von der frühinfantilen, progredienten, malignen Form.

Die schweren Mißbildungen in den Fällen von *Koszewski* und mir lassen sich nicht als Folge der Knochenveränderung ansehen. Ganz abgesehen davon, sind in der Literatur noch nie solche Komplikationen bei Mkk beschrieben worden. Der Hydrozephalus, der bei der Mkk hie und da vorkommt und als sekundär gedeutet wird, könnte Ursache sein von schweren Gehirnmißbildungen. Da er aber erst auftritt bei spätern Stadien der Schädel- und Gehirnentwicklung und bei den beiden Geschwisterfällen zudem gar nicht in einem großen Ausmaß vorhanden war, fällt eine diesbezügliche Betrachtung weg.

II. Zentralnervensystem

Bei den vorliegenden, zum Teil recht schweren Veränderungen im Zentralnervensystem steht der Kleinhirnbefund im Vordergrund. Es gilt vorerst zu entscheiden, ob wir es mit einer Atrophie oder Mißbildung zu tun haben. Zahlreiche Klassifikationen über die Kleinhirnatrophien sind aufgestellt worden, aber keine befriedigt klinisch oder pathologisch-anatomisch (*Lichtenstein*). *Marie, Foix und Alajouanine* teilen ein in kongenitale, familiäre und erworbene Atrophien. Die Bezeichnung Kleinhirnatrophie ist Ausdruck für eine große Zahl von klinischen und pathologisch-anatomischen Krankheitsbildern, wie z. B. die Olivo-Ponto-Zerebelläre, Dentatum-Bindearm-Rinden- (vom Purkinje- und Körnerzelltyp), Spinozerebelläre Atrophie

und viele andere. Unser Befund spricht gegen die Einordnung in das Gebiet der Atrophien und muß zu den Mißbildungen gerechnet werden oder zu den Bildungshemmungen, wenn wir mit *Thalhammer* den Ausdruck Mißbildung nicht verwenden wollen.

Lichtenstein teilt die zerebellären Mißbildungen in Aplasien, Hypoplasien und Dys- oder Heteroplasien ein. Letztere sind charakterisiert durch Störungen der Zytoarchitektonik und durch die Anwesenheit von Heterotopien. Ohne die teilweise etwas veralteten Einteilungen von *Mingazzini*, *Holmes*, *Warrington-Monserat* und *Fickler* genauer zu erwähnen, weisen wir auf Grund des histologischen Befundes unsere Beobachtung dem Gebiet der zerebellären Hypogenesien bzw. Hypogenesien und Dysplasien zu. Nach *von Monakow* und seiner Schule sind alle Mißbildungen des Zentralnervensystems ihrem Wesen nach Entwicklungshemmungen, fixierte, in einem gewissen Moment «erstarrte» Phasen einer normalen Keimesentwicklung, wobei aber dann Nachdifferenzierungs- und Reifungsvorgänge das Endresultat entscheidend beeinflussen können. Die besondere Form der Hemmungs- mißbildung hängt im einzelnen noch ab von der Natur der Schädlichkeit und der zeitlichen Einwirkung der teratogenen Störung.

Da in unserem Falle Teile des Wurmes und der Flocke, also paläozerebellare Gebiete, einigermaßen gut differenziert sind, mit gut erkennbarer Rindenentwicklung, andererseits Hemisphärenrudimente ohne irgendwelche Zeichen von Differenzierung vorliegen, kann man das Einsetzen der Störung in das Ende des dritten Fötalmonates verlegen, was auch übereinstimmt mit den Angaben zu ähnlichen Fällen in der Literatur. Überhaupt läßt sich die beschriebene Beobachtung in jeder Beziehung vergleichen mit den vielen Fällen, die im Schrifttum dargestellt sind. In *Bruns* erster Gruppe der Kleinhirnmißbildungen (totale und halbseitige kongenitale Defekte) figurieren die Fälle, die als vollständiges Fehlen des Kleinhirns bekannt sind (*Anton und Zingerle*, *Dietrich*, *Strong*, *Sternberg*, *Combette*, *Priestley*), die aber doch, streng genommen, immer noch Reste von gewissen Kleinhirnteilen enthalten. So findet sich im Fall *Antons* eine vollkommen erhaltene Flocke, und ebenso bei *Combette* sind Flockenreste vorhanden. Totales Fehlen des Kleinhirns (Agenesie) ist äußerst selten und kommt nur vor in Kombination mit Nichtentwicklung anderer Teile des Medullarrohres (*Brun*, *Baker and Graves*). Die zweite Gruppe von *Brun* umfaßt die einfachen Hypoplasien und vereinigt die meisten bisher beschriebenen Fälle. Das Kleinhirn ist auf einer gewissen embryonalen Stufe stehengeblieben und weist primitive Furchung, Läppchenbildung und embryonale Rindendifferenzierung auf (*Warrington and Monserat*, *Verdelli*, *Fischer*, *Langelaan*, *Mingazzini*, *Shuttleworth*, *Ranke*, *Loewy*, *Vogt* und *Astwazaturow*, *Strong*, *Brun*, *Brouwer*, *Neuburger und Edinger*, *Cramer*, *Martin* und viele andere). Nach *Jakob* bieten

die beobachteten Fälle der Kleinhirnmißbildungen in der Regel einen aufdringlich neozerebellären Charakter dar, bei mehr oder weniger guter Ausbildung und Rindendifferenzierung von Wurm und Flocke (*Otto, Fischer, Strong, Shuttleworth, Mingazzini, Langelaan, Tintemann, Preisig, Jelgerma, Cramer, Menzel, Arndt*). Dies dürfte, wie schon *Brun* angegeben hat, ein Ausdruck dafür sein, daß die Störung erst einsetzt nach der Ausbildung von Flocke und Wurm, nämlich im dritten Monat. Eine andere Möglichkeit würde in einer besonders leichten Lädierbarkeit der neozerebellären Anteile zu suchen sein. *Brouwer* beschrieb zum Beispiel mehrere Fälle, wo im späteren Lebensalter allmählich schwere zerebelläre Störungen auftraten und die Sektion eine elektive Atrophie der Seitenlappen unter Verschonung von Wurm und Flocke ergab (weitere Fälle von *Sommer, Hammarberg, Schweizer*). *Brouwer* erklärte die Beschränkung auf das Neozerebellum (wie *Vogt und Astwazaturow*) mit der auch für das Großhirn nachgewiesenen, größeren Vulnerabilität phylogenetisch jüngerer Hirnteile. Das Paläozerebellum bleibt auch bei sekundären Hemiatrophien, wie sie regelmäßig nach ausgedehnten, in der Fötalzeit zustande gekommenen Großhirndefekten beobachtet werden, sozusagen ausnahmslos verschont, wie die Fälle von *Mott-Tredgold, Kotschetkova, von Monakow und Vogt* zeigen. Auch die Marinesche Krankheit und die spinozerebelläre Atrophie von *Bing und Mingazzini* zeigen meist ein stärkeres Befallensein des Neozerebellums, ebenso die Olivo-Ponto-Zerebelläre Atrophie. *Ule* beschrieb kürzlich eine seltene Form einer Kleinhirnrindenatrophie, wo die Veränderungen auch mehr oder weniger auf das Neozerebellum beschränkt waren. Gegen die Ansicht der größeren Vulnerabilität der neozerebellären Gebiete sprechen dann aber wieder die Beobachtungen, wonach das Paläozerebellum fast allein, oder in Kombination mit neozerebellären Gebieten stark alteriert sein können (*Lichtenstein; Mackiewicz; Bertrand, Medynski et Salles; Castrillon; Jervis; Lyssenkow; Pines und Surabachwili; Obersteiner; Ostertag; Rossi; Fusari; Sahs; Martin*). Im Falle *Mackiewicz* ist einseitig das ganze embryonale Rhombenzephalon geschädigt mit Aplasie der linken Kleinhirnhemisphäre, Nucleus dentatus und linker Wurmhälfte, ferner linkem Plexus chorioideus und Nucleus cuneatus. *Sahs* beschreibt einen Fall eines 16jährigen Knaben mit kongenitaler Anomalie des Vermis. Die Anomalien bleiben auf das Gebiet der hintern Schädelgrube beschränkt. Der vierte Ventrikel ist stark dilatiert, und der Wurm fehlt teilweise. Die Beobachtung gleicht derjenigen von *Pines und Surabachwili* und derjenigen von *Castrillon*. Nach *Dow* sei bei diesen Fällen eine Erweiterung des vierten Ventrikels primär, die dann verantwortlich für die Nichtentwicklung des Nodus sei. Die Störung setzt kurz nach der Ausbildung der zerebellären Kommissuren ein. Die Befunde unseres Falles, wo neo- und paläozerebelläre Gebiete gestört sind, dürften einerseits mit dem Einsetzen der

Noxe in einem ganz bestimmten Zeitpunkt der Ontogenese und andererseits mit der offenbar doch größeren Fähigkeit der paläozerebellären Teile zur Nachreifung erklärt werden, so daß sogar die sonst auf Schädlichkeiten empfindlichsten Elemente der Kleinhirnrinde, die Purkinjezellen, teilweise einigermaßen ausgereift und differenziert erscheinen in den wenigen, entwickelten Läppchen des Wurmes und der Flocke.

Die Veränderungen im übrigen Nervensystem können primär oder sekundär korrelative Entwicklungshemmungen sein (*Brun*). Bei den ersteren wirkt sich die Schädlichkeit sowohl auf die Kleinhirn- wie auf die übrige Gehirnentwicklung aus, während bei der zweiten Gruppe die Veränderungen der subzerebellären Strukturen nicht als Folge desselben schädlichen Faktors aufgefaßt werden. Es handelt sich hier vielmehr um ein Ausbleiben der morphogenetischen Stimulation (*von Monakow*) auf die Kleinhirnantteile. Wenn in unserer Beobachtung die untere Olive einigermaßen gut erhalten ist, also ein Fehlen von Korrespondenz zwischen zerebellären und subzerebellären Läsionen festgestellt wird, so ist hier die Fähigkeit der Nervenzelle zur Selbstdifferenzierung verantwortlich. So finden sich auch im Fall 1 von *Vogt und Astwazaturow* ausgedehnte Veränderungen der Hemisphären und des Wurmes bei gut entwickelter unterer Olive und fehlenden Veränderungen im *Brachium conjunctivum* und *Nucleus ruber*. In einem Fall von *Verhaart* finden sich sogar trotz einer Zyste in der Rinde und stark veränderter kortikaler Struktur in der linken Kleinhirnhemisphäre keine Veränderungen in den entsprechenden Kleinhirnkernen. Auswachsende Neuriten sollen trotzdem die Kapazität haben, sich weiter zu entwickeln, obwohl sie eventuell eine falsche Richtung einnehmen und in andern Regionen und Kerngebieten endigen. Interessante diesbezügliche Beobachtungen konnten gewonnen werden an fötalen Stadien eines Mäusestammes mit hereditärem Hydrozephalus (*Bonnevie, Brodal*). *Bonnevie* konnte auch zeigen, daß die ersten Zeichen von Mißbildung schon im Stadium der Blastozyste, also zum Teil noch vor der Implantation im Uterus, auftreten. Der Hydrozephalus, der sich bei den Mäusen in verschiedenem Grade manifestiert, ist konstant von schweren zerebellären Mißbildungen begleitet (*Brodal, Bonnevie und Harmark*). Die Hydrozephalie bildet sich am 12. Tage aus und führt zu einer Spannung der Zerebellarplatte und einer damit verbundenen Reduktion der Kleinhirnsubstanz. Das Fehlen von korrelativen Schäden bei Kleinhirnmißbildungen kann auf Grund der Beobachtung an hydrozephalen Mäusen dadurch erklärt werden, daß sich die Kleinhirnmißformung schon sehr früh auszubilden beginnt, einige Zeit vor dem Beginn der Entwicklung der Kerne, welche in Verbindung mit dem Zerebellum kommen.

Die Frage nach der Ursache der Kleinhirnmißbildungen ist kaum genügend zu beantworten. Viele Einteilungen und hypothetische Mechanismen

wurden angegeben, ohne daß sie später bewiesen wurden. Genau bekannt sind heute nur die Ursachen der im Laboratorium experimentell erzeugten Mißbildungen und einige Embryopathien sowie gewisse exogene Noxen, wie zum Beispiel die Röntgenstrahlen. Die Schwierigkeiten, das Agens einer natürlichen Mißbildung herauszufinden, werden sehr groß, wenn wir bedenken, daß die verschiedensten Schädlichkeiten gleiche Mißformungen erzeugen können, daß aber andererseits gleiche Noxen differente Effekte hervorrufen, sobald die Bedingungen nur ganz leicht variiert werden. Nach *Brun* sind die Bildungsfehler des Kleinhirns in der großen Mehrzahl der Fälle mit Entwicklungsstörungen im übrigen Zentralnervensystem und Körper verbunden, woraus sich der Schluß ziehen läßt, daß sie nur Teilerscheinungen einer allgemeinen Entwicklungsstörung der gesamten Keimanlage darstellen. In unserem Falle liegen, nebst Klumpfüßen, generalisierte Knochenveränderungen vor, für die in der Literatur, außer der Beobachtung in der gleichen Familie (*Koszewski*), keine Beispiele zu finden sind. Wohl sind Schädelknochenveränderungen bei Kleinhirnmißbildungen bekannt, wie Hyperostose der Hinterhauptsschuppe und des Warzenteiles des Schläfenbeines (*Otto, Fischer*), Osteophytose am Os frontale (*Huppert*). Nach *von Monakow* ist das Schädelwachstum von der Entwicklung des Medullarrohres abhängig, und Störungen der Gehirnanlage machen sich auch am Schädel bemerkbar. So trifft man nach Porenzephalien und andern angeborenen Defekten regelmäßig Assymetrien der Schädelgruben an. *Zingerle* fand, daß bei Gehirndefekten die entsprechenden Knochen der Basis klein bleiben und das Bestreben zeigen, durch vermehrtes Dickenwachstum die entstandenen Lücken auszugleichen. *Brouwer, Hitzig und Otto* fanden starke Abflachung der hintern Schädelgrube bei Zerebellaratrophy. Auch die Durausbildung ist von der Gehirnentwicklung abhängig. So fehlt vielfach bei Kleinhirnmißbildungen das Tentorium cerebelli (*Priestley*). Oft findet man auch Veränderungen an der Wirbelsäule, wie Fehlen von Bogen in der Lumbalregion und Defekte im Sakralbereich (*Priestley*). *Warrington and Monsarat* fanden neben Spina bifida auch Klumpfüße. *Aranovich* beobachtete eine schwere Hirnmißbildung (Mikrozephalie, Mikrophthalmie, Arhinenzephalie, Balkenmangel usw.) mit multiplen Chondromen im Gesicht, nebst Cheilo-gnato-palatoschisis. *Perrero* (1904) erwähnt in einer mir nicht zugänglichen Arbeit eine ausgesprochene Atrophie von Kleinhirn, Brücke, Medulla, Vierhügel, Nucleus ruber und Pedunculi cerebri, «verbunden mit Fettersatz in den Muskelfasern der untern Extremitäten, und eine Dystrophieveränderung der Knochen, welche einen äußersten Grad von Atrophie und Brüchigkeit zeigten mit Metaplasien in verschiedenen Partien des Skelettes» (Referat Zentralblatt Pathol.). Abgesehen von dieser Beobachtung, über die wegen mangelhaften Angaben nichts Genaueres ausgesagt werden

kann, handelt es sich bei den hier und da mit Gehirnmißbildung kombinierten Knochenprozessen um lokale Veränderungen, die in keiner Weise mit unserer generalisierten Hyperostose verglichen werden können. Ob diese Hyperostose und die nervösen Mißbildungen als pleiotrope Genwirkung aufgefaßt werden können, oder eher im Sinne einer primär korrelativen Entwicklungsstörung zu deuten sind, kann nicht entschieden werden, da das Beobachtungsmaterial von nur zwei Fällen zu klein ist. Wir neigen eher zur Ansicht, daß beide Prozesse in derselben Familie zufällig zusammen vorkommen, ohne irgendwelche Zusammengehörigkeit zu besitzen. Vielleicht hat aber die Knochenveränderung, die mit einer frühen Synostose der Suturen vergesellschaftet ist, zur Bildung der Mikrozephalie beigetragen. Die formale Genese der Mikrozephalie wurde von *Grebe* in einer vorzeitigen Synostose und dadurch einer Verkürzung der Basis und Schädelverkleinerung erblickt, und *Biernard* beobachtete einen mikrozephalen Fötus, bei dem alle Nähte verknöchert waren. Experimentell konnte *Biernard* an jungen Katzen durch Aufsetzen von Metallhelmen frühzeitige Synostosen, konsekutive Mikrozephalie und Strukturveränderungen am Gehirn erzeugen.

Gegen die Annahme *Martins*, wonach eventuell nach der Einteilung von *Brun* die Knochenbefunde als primär korrelative Veränderungen aufgefaßt werden könnten, das heißt, daß eine und dieselbe Noxe gleichzeitig auf die Entwicklung des Nerven- und des Knochensystems gewirkt hätte, sprechen unserer Meinung nach die vorliegenden Befunde. Wie die in Laboratoriumsversuchen gesetzten Noxen, müßte auch hier die Schädlichkeit irgendwo am Kopfmesoderm (prächordale Platte), also an diesem wichtigen Induktor für die Entwicklung des Medullarrohres, ansetzen, um gleichzeitig ekto- und mesodermale Entwicklung zu alterieren (Mg, Indolbuttersäure, verminderte O₂-Spannung, erhöhte CO₂-Spannung). Bei diesen Versuchen resultieren Anenzephalie, allgemeine Unterentwicklung, meist mit abnehmender Schwere von rostral nach kaudal. Je nach dem verschiedenen Grade der Unterlagerungsstörung resultieren schwere und leichte Mißbildungen (*Töndury*, *Büchner*, *Rübsaamen*). Nie ist es durch solche Experimente gelungen, elektiv das Kleinhirn zu schädigen oder sogar eine generalisierte Knochenveränderung zu erhalten. In unserem Fall muß auch die Noxe ganz bestimmt in einem spätern Zeitpunkt eingesetzt haben und wirkte so auf die sich konfigurierende Kleinhirnhautplatte und auf deren weitere Differenzierung und auf die nun einsetzende enchondrale Knochenbildung. Es ist schwer, einzusehen, welcher Natur eine im dritten bis vierten Monat der Fötalentwicklung zur Auswirkung gelangende, gemeinsame Noxe für die Fehlentwicklung von Kleinhirn und Knochen sein müßte und wo sie angreifen würde, um elektiv beide Systeme zu erfassen.

Für exo- oder endogene Ursachen liegen anamnestic und histologisch keine Anhaltspunkte vor (Rö, C'O, Intoxikationen, antikonzeptionelle Mittel, schwere psychische Traumen, mütterliche Erkrankungen, abnorme Stoffwechselprodukte). Ebenso konnten keine Residuen einer fötalen Erkrankung (Rubeolen, Grippe, Toxoplasmose, Speicheldrüsenvirus-Infektion, Enzephalitis, Meningitis) festgestellt werden.

Die Deutung der Knochen- und Gehirnveränderungen im einzelnen wie die Frage einer eventuellen Zusammengehörigkeit bleiben ungelöst. Die Feststellung, daß wir den Fall in *Bruns* erster Gruppe der primär endogenen und toxischen Schädigungen (im Gegensatz zur zweiten Gruppe der sekundär pathologischen Prozesse) einordnen können, bringt uns nicht weiter, ebenso wenig die Erklärung der Mißbildungsgenese durch «toxische Herabsetzung der Teilungsenergie der Embryonalzellen».

Zusammenfassung

Die Arbeit handelt von einem fast drei Tage alt gewordenen, weiblichen Kind, das, wie schon zwei seiner Geschwister, an Hyperostose und schweren zentralnervösen Mißbildungen gestorben ist.

Die allgemeine Hyperostose wird wegen dem histologischen Befund als Marmorknochenkrankheit gedeutet. Infolge der klinischen und auch pathologisch-anatomischen Besonderheiten dieser Beobachtung wird sie mit den ähnlichen Knochenprozessen in den Fällen von *Aßmann*, *Schmidt*, *Koszewski* und *Reiffenstuhl* verglichen und mit diesen zusammen in eine neue Untergruppe der Albers-Schönbergschen Erkrankung eingeordnet («Neugeborenen-Hyperostose»). Es wird versucht, einen Überblick über das Wesen und die Vielfalt der Befunde bei der Marmorknochenkrankheit zu geben. Bei den Mißbildungen des Gehirns herrschen die Kleinhirnveränderungen vor. Diese bestehen in Hypogenesie, vorwiegend der neozerebellären Gebiete, mit starker Reduktion und Veränderung auch an den paläozerebellären Flocken und Wurm. Starke Hypoplasie zeigen ferner die Medulla oblongata, Brücke und die Kleinhirnstiele. Das Großhirn weist leichte Mikrozephalie, Oli- und Mikrogyrie auf.

Die Frage der Zusammengehörigkeit der beiden Affektionen kann nicht entschieden werden, ebenso wenig die Ursache der Knochenveränderung und der Hirnmißbildungen.

Es ist dies die zweite in der Literatur behandelte Beobachtung eines Falles, wo Gehirnmißbildungen und generalisierte Hyperostose zusammen vorkommen.

Literatur

I. Knochen

- Albers-Schönberg, H.*: Münch. med. Wochenschr. 51, 365, 1904; Fortschr. Röntgenstr. 11, 261, 1907; 23, 174, 1915/16. — *Albrecht, A. und Geiser, O.*: Ann. paediatr. 152, 84, 1939. — *Alexander, W. G.*: Amer. J. Roentgenol. 10, 280, 1923. — *Apitz, K.*: Virchows Arch. path. Anat. 305, 216, 1940. — *Arnold, J.*: Beitr. path. Anat. 10, 1, 1891. — *Askanazy, M.*: Handb. spez. path. Anat. Hist. (Henke-Lubarsch) IX, 3, 1937. — *Äßmann, H.*: Beitr. path. Anat. 41, 565, 1907. — *Bernhardt, H.*: Klin. Wochenschr. 5, 415, 1926; Münch. med. Wochenschr. 72, 2127, 1925. — *Briellmann, A.*: Acta haemat. 13, 77, 1955. — *Cady et Grangé*: Arch. franç. pédiatr. 8, 636, 1951. — *Caffey, J. und Silverman, W. A.*: Amer. J. Roentgenol. 54, 1, 1945. — *Camurati, M.*: Chir. org. Movim. (Bologna) 6, 662, 1922. — *Clairmont, P. und Schinz, H. R.*: Arch. klin. Chir. 132, 347, 1924. — *Clifton, W. M., Frank, A. A. und Freemann, S.*: Amer. J. Dis. Child. 56, 1020, 1938. — *Cohn, M. und Salinger, H.*: Med. Klin. 23, 825, 1927. — *Cortes-Llado, A.*: J. Internat. Chir. 1, 63, 1936. — *van Creveld, S. und Heybroek, N. I.*: Acta paediatr. Scand. 27, 462, 1940. — *Crump, C.*: Virchows Arch. path. Anat. 271, 467, 1929. — *McCune, D. J. und Bradley, Ch.*: Amer. J. Dis. Child. 48, 949, 1934. — *Dijkstra, O. H.*: Ann. Anat. path. 12, 131, 1935. — *Drucker, J.*: Dissert. Amsterdam 1939. — *Engelmann, G.*: Fortschr. Röntgenstr. 39, 1101, 1929. — *Erb, W.*: Dtsch. Arch. klin. Med. 42, 295, 1887–1888. — *Erf, L. A. und Herbut, P. A.*: Ann. Int. Med. 21, 863, 1944. — *Finke, H.*: Ärztl. Forschg. 8, 317, 1954. — *Freund, E.*: Amer. J. Roentgenol. 39, 216, 1938. — *Friedrich, N.*: Virchows Arch. path. Anat. 43, 83, 1868. — *Gerstel, G.*: Frankf. Zeitschr. Path. 51, 23, 1938. — *Ghormley, R. K.*: Rep. Johns Hopkins Hosp. Baltimore 33, 444, 1922. — *v. Godin, K. L.*: Fortschr. Röntgenstr. 59, 160, 1939. — *Goodall, A.*: Edinburgh Med. J. 1, 500, 1912. — *Grieshammer*: Verh. dtsch. Pathologen 30, 381, 1937. — *Grundler, E.*: Ärztl. Forschg. 2, 71, 1948. — *Guassardo, G.*: Riv. Clin. pediatri. 30, 1531, 1932. — *Hankart, E.*: Helv. paediatr. Acta 3, 113, 1948. — *Harnapp, G. O.*: Monatsschr. Kinderheilk. 69, 1, 1937. — *Häßler, E. und Krauspe*: Virchows Arch. path. Anat. 290, 193, 1933. — *Heidger, P.*: Beitr. path. Anat. 97, 509, 1936. — *Heine, J.*: Fortschr. Röntgenstr. 64, 121, 1941. — *Heuk, G.*: Virchows Arch. path. Anat. 78, 475, 1879. — *Herrscher, H. and Stein, J. J.*: Amer. J. Roentgenol. 43, 74, 1940. — *Herzenberg und Levi*: zit. in Grundler. — *Higinbotham, N. L. und Alexander, S. F.*: Amer. J. Surg. 53, 444, 1941. — *Jenkinson, E. L., Pfisterer, W. H., Latteier, K. K., Martin, M. E.*: Amer. J. Roentgenol. 49, 455, 1943. — *Jungherr, E. und Landauer, W.*: Zentralbl. allg. Path. 73, 203, 1939. — *Karshner, R. G.*: Amer. J. Roentgenol. 16, 405, 1926. — *Kerr, H. D.*: Amer. J. Roentgenol. 35, 212, 1936. — *Kiewe*: Fortschr. Röntgenstr. 41, 473, 1930; Dtsch. med. Wochenschr. 56, 207, 1930 (I). — *Kneal, E. and Sante, L. R.*: Amer. J. Dis. Child. 81, 693, 1951. — *Koszewski, B. J.*: Schweiz. Zeitschr. allg. Path. 12, 41, 1949. — *Kramer, B. and Halpert, B.*: Amer. J. Dis. Child. 57, 795, 1939. — *Kraus, E. J. und Walter, A.*: Med. Klin. 21, 19, 1925. — *Krauspe*: vide Häßler und Krauspe. — *Krompecher, St.*: Die Knochenbildung, Fischer, Jena 1937; Beitr. path. Anat. 104, 164, 1940. — *Kudrjawtzewa, N.*: Arch. klin. Chir. 159, 658, 1930. — *Laubmann, W.*: Virchows Arch. path. Anat. 296, 343, 1935. — *Lauterburg, W.*: Schweiz. med. Wochenschr. 7, 441, 1926; 9, 677, 1928; Dtsch. Zeitschr. Chir. 230, 308, 1931. — *Lorey*: Verh. Dtsch. Röntgen-Ges. 11, 56, 1920. — *Lorey und Reye*: Fortschr. Röntgenstr. 30, 35, 1923. — *Lübschütz*: Nord. med. Tidsskr. 1785, 1942. — *Marie, P.*: Rev. méd. 10, 1, 1890. — *Meadors, J. L. and Weens, H. St.*: Acta radiol. (Stockholm) 42, 43, 1954. — *Müller, W.*: Beitr. klin. Chir. 150, 616, 1930. — *Nadolny, G.*: Jahrb. Kinderheilk. 105, 212, 1924. — *Nussey, A. M.*: Arch. Dis. Child. 13, 161, 1938. — *Oehme, C.*: Dtsch. med. Wochenschr. 45, 207, 1919. — *Oesterlin, E.*: Virchows Arch. path. Anat. 247, 589, 1923. — *Ollier, L.*: Traité expérimental et clinique de la régénération des os. Paris, Masson 1867. — *Pagenstecher, A.*: Röntgenpraxis 7, 14, 1935. — *McPeak, C. N.*: Amer. J. Roentgenol. 36, 816, 1936. — *Pease, M. C., de Sanctis, A. G., Alter, N. M.*: Arch. Path. 11, 509, 1931. — *Pines, B. und Lederer, M.*: Amer. J. Path. 23, 755, 1947. — *Pirie, A. H.*: Amer. J. Roentgenol. 24, 147, 1930; 30, 618, 1933. — *Reiffenstuhl, G.*: Beitr. path. Anat. 114, 89, 1954. — *Roethlich, K.*: Zeitschr. mikr. anat. Forschg. 49, 425, 1941; 50, 132, 1941. — *Rohr, K.*: Das menschliche Knochenmark. Verlag Thieme. 4. Aufl. 1940. — *Root, J. H.*: Amer. J. Dis. Child. 49, 964, 1935. — *Sabat, B.*: Fortschr. Röntgenstr. 42, 158, 1930. — *Sick*: Festschrift zur Feier des 25jährigen Bestehens des Eppendorfer Krankenhauses. 1914. — *Siegmann, E. L. und Kilby, W. L.*: Amer. J. Roentgenol. 63, 865, 1950. — *Schackennann, G.*: Helv. paediatr. acta 3, 81, 1948; 3, 126, 1948. — *Shallow, T. A., Davis, W. B. and Farrel, J. T.*: Ann. Surg. 100, 512, 1934. — *Scheidegger, S.*: Radiol. clin. 12, 295, 1943. — *Schinz, H. R.*: Erbarzt 12, 33, 1944. — *Schmidt, M. B.*: Verh. dtsch. Pathologen 11, 288, 1907; Zentralbl. allg. Path. 18, 817, 1907; Atrophie und Hypertrophie des Knochens in: Handb. der spez. path. Anat. und Histol. Henke-Lubarsch

Bd. IX/3. Berlin 1937; Beitr. path. Anat. 77, 158, 1927. — *Stodtmeister, R., Sandkühler, St. und Laur, A.*: Osteosklerose und Knochenmarkfibrose. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953. — *Takáts, L. und Henye, N.*: Fortschr. Röntgenstr. 82, 43, 1955. — *Tobler, H.*: Dissert. Zürich 1939. — *Uehlinger, E.*: Virchows Arch. path. Anat. 308, 196, 1942; Helv. paediatr. acta 4, 60, 1949. — *Weingraber, H.*: Fortschr. Röntgenstr. 81, 800, 1954. — *Westphal, J.*: Arch. Kinderheilk. 123, 1, 1941. — *Wildegans, V.*: Arch. klin. Chir. 183, 46, 1935. — *Wolf, Ch.*: Beitr. path. Anat. 89, 151, 1932. — *Wortis, H.*: Amer. J. Dis. Child. 52, 1148, 1936. — *Zaleski, A.*: Bull. Soc. radiol. méd. 20, 134, 1932. — *Zawisch, C.*: Arch. Path. 43, 55, 1947.

II. Zentralnervensystem

Anton, G. und Zingerle, H.: Arch. Psych. 54, 8, 1914. — *Aranovich, J.*: Rev. argent. neurol. 8, 312, 1943. — *Arndt, M.*: Arch. Psych. 26, 404, 1894. — *Baker, R. C. and Graves, G. O.*: Arch. Neurol. Psych. 25, 548, 1931. — *Bertrand, J., Medynski, C. et Salles, P.*: Rev. neurol. 66, 716, 1936. — *Biernond, A.*: Ann. anat. Path. 15, 883, 1938. — *Bonnevie, K.*: Norske Vid.-Akad. Skr. I. Mat. Nat. Kl. No. 4, 1943 und No. 10, 1944. — *Brodal, A., Bonnevie, K., Harnmark, W.*: Norske Vid.-Akad. Skr. I. Mat. Nat. Kl. No. 8, 1944. — *Brodal, A.*: J. Anat. 80, 88, 1946. — *Brouwer, B.*: Arch. Psych. 51, 539, 1913. — *Brun, R.*: Schweiz. Arch. Neurol. 1, 61, 1917; 2, 48, 1918; 3, 13, 1918; 16, 183, 1925; 17, 89, 1925; 19, 323, 1926. — *Büchner, F.*: Klin. Wochenschr. 26, 38, 1948. — *Castrillon, H. A.*: Zeitschr. Neurol. 144, 113, 1933. — *Combette*: zit. bei Priestley. — *Cramer, A.*: Beitr. path. Anat. 11, 39, 1892. — *Dietrich, A.*: Zentralbl. allg. Path. 25, 700, 1914. — *Dow, R. S.*: J. Comp. Neurol. 72, 569, 1940. — *Fickler, A.*: Dtsch. Zeitschr. Nervenheilk. 41, 306, 1911. — *Fischer, F.*: Arch. Psych. 5, 544, 1875. — *Fusari*: zit. bei Mingazzini. — *Grebe, H.*: Zeitschr. menschl. Vererb.-Konstit.-Lehre 24, 506, 1940. — *Hammarberg, C.*: Nord. med. Arkiv 1890 (zit. bei Brun). — *Hitzig*: Arch. Psychiatr. 15, 266, 1884. — *Holmes, G.*: Brain 30, 545, 1907. — *Huppert, M.*: Arch. Psych. 7, 98, 1877. — *Jakob, A.*: Handb. mikr. Anat. Möllendorff 4, 674–916, 1928. — *Jelgersma, G.*: J. Psychol. 25, 2, 1919; 23, 105, 1917. — *Jervis, G. A.*: J. Nerv. Ment. Dis. 111, 398, 1950. — *Kotschetkova, L.*: Arch. Psych. 34, 39, 1901. — *Langelaan, J. W.*: Anat. Anz. 1908. — *Lichtenstein, B. W.*: Textbook of Neuropathology, Philadelphia and London 1949; J. Neuropath. 2, 164, 1943; 4, 379, 1945. — *Löwy, R.*: Arbeiten Neurol. Inst. Wien 18, 253, 1910; 21, 1, 1914; Zentralbl. ges. Neurol. 30, 184, 1911. — *Lyssenkow, N. K.*: Virchows Arch. path. Anat. 280, 611, 1931. — *Mackiewicz, St.*: Schweiz. Arch. Neurol. 36, 81, 1935. — *Marie, P., Foix, Ch., Alajouanine, Th.*: Rev. neurol. (Paris) 38, 849, 1082, 1922. — *Martin, F.*: Acta psych. neurol. Kopenhagen 24, 207, 1949; 25, 415, 1950. — *Menzel, P.*: Arch. Psych. 22, 160, 1891. — *Mingazzini, G.*: Monatsschr. Psych. 18, 76, 113, 261, 1906. — *v. Monakow, C.*: Erg. Path. 6, 513, 1899; Gehirmpathologie, 2. Aufl., Wien 1905; Arch. Psych. 27, 386, 1895; Zentralbl. ges. Neurol. 1912. — *Mott, F. W., Tredgold, A. F. et al.*: Brain 2, 239, 1900. — *Neuburger, Th. und Edinger, L.*: Berliner klin. Wochenschr. 35, 69 und 100, 1898. — *Obersteiner, H.*: Arbeiten Neurol. Inst. Wien 21, 124, 1914. — *Ostertag, B.*: Zentralbl. ges. Neurol. 127, 1, 1954. — *Otto, A.*: Arch. Psych. 4, 730, 1874. — *Perrero, E.*: Giorn. R. Accad. med. Torino 7, 8, 1904 (Zentralbl. allg. Path. 16, 703, 1905). — *Pines, L. und Surabaschwili, A.*: Arch. Psych. 96, 718, 1932. — *Preisig, H.*: J. Psychol. 19, 1, 1912. — *Priestley, D. P.*: Lancet 2, 1302, 1920. — *Ranke, O.*: Beiträge path. Anat. 47, 53, 1909. — *Rossi, M.*: Lo Sperimentale 45, 518, 1891; 46, 310, 1892. — *Rübsaamen, H.*: Klin. Wochenschr. 27, 180, 1949. — *Saks, A. L.*: Arch. path. 32, 52, 1941. — *Sommer, W.*: Arch. Psych. 15, 252, 1884. — *Shuttleworth, D.*: Brit. med. J. 1, 993, 1885. — *Schweiger, L.*: Arbeiten Neurol. Inst. Wien 13, 260, 1906. — *Sternberg, C.*: Zentralbl. allg. Path. 23, 461, 1912; Verh. dtsch. Pathologen 15, 553, 1912. — *Strong, O. S.*: J. Comp. Neurol. 25, 361, 1915. — *Thalhammer, O.*: Arch. Kinderheilk. 145, 100, 1952. — *Tintemann, W.*: Arch. Psych. 57, 417, 1917. — *Tömdury, G.*: Schweiz. Arch. Neurol. 43, 360, 1949. — *Ule, G.*: Verh. dtsch. Pathologen, 33. Tagung, 228, 1950. — *Verdelli*: zit. bei Brun. — *Verhaart, W. J. C.*: Acta psych. neurol. Kopenhagen 8, 691, 1933. — *Vogt, H.*: Arbeiten Hirnanat. Inst. Zürich I, 1905. — *Vogt, H. und Astvazaturow, M.*: Arch. Psych. 49, 75, 1912. — *Warrington, W. B. and Monsarat, K.*: Brain 25, 444, 1902.

